

В.Н. СИНЦКИЙ

# ДЕПРЕССИВНЫЕ СОСТОЯНИЯ



АКАДЕ  
ИНСТИТУТ Ф

---

# ДЕПР СОС

(ПАТО  
ХАРАКТЕРИС  
ПР

КИЕ



АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР  
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ им. А. А. БОГОМОЛЬЦА

В.Н. СИНЦКИЙ

---

# ДЕПРЕССИВНЫЕ СОСТОЯНИЯ

(ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ,  
ПРОФИЛАКТИКА)

КИЕВ НАУКОВА ДУМКА 1986



УДК 616.89-008.454

Депрессивные состояния (Патофизиологическая характеристика, клиника, лечение, профилактика) / Синицкий В. Н.— Киев: Наук. думка, 1986.—272 с.

В монографии представлены клинические особенности депрессий разного генеза и их дифференциальная диагностика. В сравнительном аспекте анализируются результаты лабораторных исследований (ЭЭГ, ВНД и РЭГ, обмена биогенных аминов, вегетативного тонуса и др.). Обсуждаются роль взаимоотношений центральных и периферических регуляторных процессов в патогенезе депрессий, значение возрастного фактора. Описываются клинические и экспериментальные данные о механизмах влияния солей лития, антидепрессантов, биологически активных веществ и гормональных препаратов на депрессивные состояния. Даются рекомендации по профилактике и лечению.

Для психиатров, психофармакологов и физиологов.  
Ил. 11. Табл. 12. Библиогр.: 256—270 (379 назв.).

Ответственный редактор

*В. В. Фролькис*

Рецензенты

*Г. Л. Воронков, М. М. Середенко*

Редакция физиологической, биохимической и медицинской литературы

4118000000-467  
С 502-86  
М221(04)-86

© Издательство «Наукова думка», 1986



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
-----------------------	---

### ГЛАВА 1

Клиника депрессивных состояний и их диагностика . . . . .	5
Клиническая характеристика депрессий . . . . .	5
Психопатологические особенности депрессий разного генеза и их дифференциальная диагностика . . . . .	29

### ГЛАВА 2

Этиологические факторы депрессивных состояний . . . . .	58
Наследственная отягощенность . . . . .	58
Стресс и соматогении . . . . .	67

### ГЛАВА 3

Соматические нарушения у больных маниакально-депрессивным психозом в период ремиссии . . . . .	73
Организм как саморегулирующаяся система . . . . .	73
Расстройства обмена веществ у больных в период ремиссии . . . . .	75
Эндокринные нарушения . . . . .	84
Клинические изменения состояния больных . . . . .	89
Особенности процессов регуляции в период ремиссии . . . . .	92

### ГЛАВА 4

Патогенетические механизмы депрессивного приступа маниакально-депрессивного психоза . . . . .	102
Симпатикотонический синдром и нейрохимические механизмы мозга . . . . .	102
Направленность функциональных сдвигов на разных уровнях системы саморегуляции организма . . . . .	112
Высшая нервная деятельность и особенности межцентральных изменений . . . . .	119
Нарушения эндокринного гомеостаза . . . . .	135
Значение процессов адаптации в механизме нормотимических сдвигов при депрессии . . . . .	156
Роль биоритмических нарушений в патогенезе МДП . . . . .	160

### ГЛАВА 5

Сравнительная характеристика центрально-периферических регуляторных процессов при реактивной и соматогенной депрессиях . . . . .	164
--	-----



## ГЛАВА 6

Влияние возрастного фактора на клинику и патогенез депрессий . . . . .	173
Механизмы регуляции при старении . . . . .	173
Маниакально-депрессивный психоз в позднем возрасте . . . . .	175
Инволюционная депрессия . . . . .	187
Атеросклеротическая депрессия . . . . .	191

## ГЛАВА 7

Роль периферических висцеро-вегетативных и гуморальных сдвигов в механизмах отрицательных эмоциональных состояний . . . . .	194
---	-----

## ГЛАВА 8

Профилактика депрессивных состояний . . . . .	206
Система профилактических мероприятий при маниакально-депрессивном психозе . . . . .	206
Профилактика аффективных психозов солями лития . . . . .	210
Механизмы действия лития . . . . .	210
Методика применения солей лития . . . . .	224
Другие лечебно-профилактические мероприятия . . . . .	228

## ГЛАВА 9

Терапия депрессий . . . . .	230
Общая характеристика антидепрессантов . . . . .	230
Влияние антидепрессантов на гомеостатические сдвиги при депрессии . . . . .	233
Тактика лечебных назначений . . . . .	243
Заключение . . . . .	248
Условные сокращения . . . . .	255
Список литературы . . . . .	256

**ВАЛЕНТИН НИКОЛАЕВИЧ СИНЦКИЙ**

## **ДЕПРЕССИВНЫЕ СОСТОЯНИЯ**

**(ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,  
КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА)**

*Утверждено к печати ученым советом  
Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР*

Редактор А. В. Кучеренко. Оформление художника В. Р. Евича.  
Художественный редактор Б. И. Прищеп. Технический редактор Б. М. Кричевская.  
Корректоры С. И. Кривец, Р. С. Коган, Т. Я. Чорная

ИБ 7562

Сдано в набор 06.03.86. Подп. в печ. 14.08.86. БФ 06475. Формат 60×90/16. Бум. тип. № 1.  
Лит. гарн. Выс. печ. Усл. печ. л. 17,0. Усл. кр.-отг. 17,0. Уч.-изд. л. 20,19. Тираж 9550 экз.  
Заказ 6-218. Цена 1 р. 60 к.

Издательство «Наукова думка». 252601 Киев 4, ул. Репина, 3.  
Киевская книжная типография научной книги. 252004 Киев 4, ул. Репина, 4.



## ПРЕДИСЛОВИЕ

Проблема аффективной патологии, особенно депрессивных состояний, имеет важное значение для клинической практики и теоретической психиатрии. Это обусловлено прежде всего тем, что число депрессий в настоящее время значительно увеличивается: ими страдают по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) около 5 % населения земного шара. Особенно значителен рост числа депрессивных состояний, достигающих 40—60 % всех психических заболеваний, в позднем возрасте. Некоторые авторы рассматривают депрессию как своего рода болезнь цивилизации, подчеркивая большую роль в ее возникновении стрессовых факторов.

Депрессии могут возникать при эндогенных психозах, а также в результате соматических и церебрально-органических заболеваний, стрессовых воздействий. Особое значение в аффективной патологии имеет маниакально-депрессивный психоз — в связи с чрезвычайной интенсивностью аффективных проявлений, повторяемостью и продолжительным, нередко многомесячным характером мучительных болезненных состояний.

Несмотря на значительное количество работ, посвященных клинике, дифференциальной диагностике, патогенезу, лечению и профилактике депрессивных состояний, многие вопросы остаются либо не исследованными, либо чрезвычайно дискуссионными. Даже при диагностике самого депрессивного состояния в ряде случаев возникают определенные затруднения в связи со значительным увеличением в последние годы атипичных, соматизированных, маскированных форм депрессий. Недостаточно разработаны критерии нозологической дифференциации аффективных психозов. При этом обращается внимание главным образом на модальность и интенсивность аффективных проявлений при депрессиях и в значительно меньшей степени — на их патогенетические механизмы.

В связи с недостаточно разработанной патогенетической терапией организация лечебных мероприятий при депрессивных состояниях, особенно при маниакально-депрессивном психозе, ограничивается применением только антидепрессантов, что приводит нередко к учащению депрессивных приступов, переходу их в противоположную маниакальную фазу, либо же к появлению стертых (смазанных, скрытых) депрессий.

В свете современных взглядов депрессивный аффект представляет собой одну из форм эмоционального реагирования человека, отличаясь от естественных эмоций значительно большей продолжительностью, интенсивностью и суицидальным риском, а также нередко сочетанием с рядом других психопатологических феноменов. Как и любое другое эмоциональное состояние, депрессия складывается из



двух компонентов: субъективного переживания отрицательного аффекта и симптомов его выражения в поведении, мимике, жестах, определенных сдвигах во внутренней среде организма, которые зависят от конституционально-личностных особенностей индивида. В то же время при депрессии как патологическом состоянии человека следует учитывать и третий компонент — патогенетические механизмы, лежащие в основе заболевания, одно из проявлений которого — эмоциональные нарушения. Именно эти механизмы и определяют, по нашему мнению, своеобразие депрессии (ее модальность, тяжесть, дополнительные психопатологические симптомы, характер течения и др.) в каждом отдельном случае, а также нозологическую специфичность депрессивных состояний.

Следовательно, для понимания патогенеза и клинических особенностей, а также дифференциальной диагностики, лечения и профилактики аффективных психозов весьма существенное значение имеет патофизиологический анализ всех проявлений болезни у депрессивных больных.

В монографии представлены материалы исследования ряда аспектов патогенеза депрессивных состояний и прежде всего депрессивной фазы маниакально-депрессивного психоза с точки зрения современных представлений о физиологических механизмах эмоций и основных принципах саморегуляции организма. В основу работы положены результаты комплексных исследований церебральных и соматических процессов в их внутренней взаимосвязи и взаимозависимости, отражающих особенности сдвигов в системе нейрогуморальной регуляции в организме больных маниакально-депрессивным психозом в период приступа и в период ремиссии. Ряд вопросов рассматривается в плане сравнительной характеристики депрессивного приступа МДП и реактивных, а также соматогенных депрессий, в возрастном аспекте у больных и в эксперименте на животных. На основе полученных данных предложены рекомендации по профилактике и лечению депрессий.

Весь представленный материал является дальнейшим развитием учения В. П. Протопопова — П. В. Бирюковича и их учеников в области патофизиологии аффективных расстройств и прежде всего маниакально-депрессивного психоза.

Выражаю сердечную благодарность моим сотрудникам по работе Л. С. Ушере́нко, Б. А. Запоточному, Л. А. Крыжановской, О. П. Угаровой, В. А. Юдину, Е. С. Котляр, Е. В. Бушинской, И. Д. Головой, Л. В. Пономаревой, Л. Н. Строгановой, вложившим свой труд и знания в формирование общего направления исследований, результаты которых положены в основу монографии.



## КЛИНИКА ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ И ИХ ДИАГНОСТИКА

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕПРЕССИЙ

В настоящее время уже не вызывает сомнения тот факт, что депрессия, как и любое эмоциональное состояние, всегда реализуется в неразрывном единстве церебральных и соматических изменений, причем последние относятся к категории не сопутствующих, а основных (наряду с церебральными). Положение о единстве церебральных и соматических сдвигов в организме предполагает не только сочетание психопатологических и соматических симптомов, но и определенную динамику их изменений на разных этапах развития депрессивных состояний. Более того, в ряде случаев сдвиги в соматической сфере организма могут опережать появление психопатологической симптоматики или же выступать на первом плане в клинической картине депрессии.

Вот почему при установлении наличия у больного депрессивного состояния следует учитывать, что оно, как правило, проявляется в единстве нарушений психической активности, субъективного переживания отрицательного аффекта и соматовегетативных признаков. Это позволяет обнаружить депрессивное состояние у больного по следующим наиболее часто встречающимся симптомам: 1) снижение витального тонуса, чувство повышенной утомляемости, слабости; 2) явления двигательного беспокойства, вплоть до развития ажитированного состояния или психомоторной заторможенности с возникновением субступорозных и ступорозных состояний; 3) пессимистическая настроенность, самоупреки, чувство вины, идеи самообвинения и самоуничтожения; 4) повторные суицидальные мысли и стремление их осуществить; 5) нарушение сна (бессоница или гиперсомния); 6) потеря интереса к своим обязанностям и профессиональной деятельности; 7) моноидеизм, снижение способности к концентрации внимания, трудности в переработке новой информации и осуществления выбора; 8) снижение сексуального влечения, потеря массы тела, сухость во рту, запоры, нарушение менструального цикла, изменения артериального давления и частоты пульса.

Наличие у больного хотя бы пяти из перечисленных групп симптомов в сочетании со всевозможными оттенками сниженного настроения при длительности болезни две-три недели и более является вполне достаточным для диагностики депрессии.



Более значительные диагностические трудности возникают при установлении генеза депрессивных состояний и при их нозологической классификации. Несмотря на относительную простоту психопатологической структуры депрессивных состояний, описано большое количество разных их клинических форм, существенно отличающихся друг от друга. Многообразие форм депрессии представляет собой, с одной стороны, клиническое выражение разных степеней психического расстройств, а с другой — отражает разнообразие причин, их вызывающих. В связи с этим при диагностике и лечении депрессивных состояний не следует ограничиваться только феноменологической характеристикой синдрома — существенно важным является также установление в каждом из клинических случаев этиологических факторов и патогенетических механизмов аффективных нарушений.

В этом плане представляет интерес нозологическая классификация депрессивных состояний, предложенная П. Килгольцем [307], согласно которой все депрессивные состояния разделяются на следующие основные группы: соматогенные (органические и симптоматические), эндогенные (шизофренические, циркулярные, периодические, инволюционные) и психогенные (невротические, реактивные и связанные с истощением).

Особое значение среди указанных аффективных заболеваний, учитывая тяжесть субъективных переживаний и соматических нарушений, многократные рецидивы и многолетнее течение, а также постоянную угрозу суицида, совершаемого больными, имеет, безусловно, маниакально-депрессивный психоз.

Современное представление о маниакально-депрессивном психозе (циркулярном помешательстве, циркулярном психозе, циклофрении, циклотимии) как о самостоятельной нозологической форме было создано Е. Крепелином в конце XIX — начале XX в. Выдвинув в 1899 г. концепцию, согласно которой периодически возникающие мания и депрессия являются проявлениями одного и того же заболевания, Е. Крепелин [313] подчеркивал циркулярный или интермиттирующий характер его течения с закономерной в той или иной последовательности сменой маниакальных и депрессивных состояний и светлыми промежутками между фазами (приступами), отсутствие слабоумия, независимо от длительности болезни, и большую роль в развитии психоза патологической наследственности.

Весьма характерной для депрессивных состояний в рамках маниакально-депрессивного психоза (МДП) Е. Крепелин считал триаду симптомов — тоскливое настроение, умственно-речевое торможение, двигательную заторможенность, в выраженных случаях достигающую до степени меланхолического ступора. Соответственно для мании указанная триада выглядела следующим образом — повышенное, веселое, жизнерадостное настроение, умственно-речевое и двигательное возбуждение.

В ряде случаев депрессивные состояния по своей психологической структуре не укладываются в прокрустово ложе классиче-



ской триады. В таких случаях говорят о смешанных состояниях, механически перемещая и смешивая симптомы триады мании и депрессии. Однако в действительности смешанные состояния наблюдаются, по-видимому, лишь при переходе МДП из одной типичной фазы в другую (мании в депрессию или наоборот). Чаще же клиническая картина фаз, особенно депрессивных, носит настолько атипичный характер, что представить ее психопатологическую структуру с позиции триады довольно трудно. Это имеет большое значение еще и потому, что, согласно нашим клиническим наблюдениям и многочисленным данным литературы [42, 309, 122, 3, 5, 32, 79, 138, 117, 234, 60, 367 и др.], атипичных форм циркулярной депрессии значительно больше, чем классических.

По мнению Я. П. Фрумкина [227, 228], атипичность протекания маниакально-депрессивного психоза следует объяснить несколькими причинами: особенностями препсихотической личности, присоединением психогений, возрастом больных, органическим поражением мозга (атеросклероз, нейроинфекции, олигофрении и др. и, наконец, соматическим состоянием (постинфекционная слабость, истощение и т. п.). Существенное влияние на симптоматику депрессии оказывают и перенесенные в прошлом соматогенные и психогенные заболевания — по типу следовых реакций [229].

Клиническое многообразие симптоматики депрессивных фаз определяется и разными типами течения маниакально-депрессивного психоза. Различают монополярное течение, при котором повторяется лишь одна какая-либо фаза — депрессивная (чаще) или маниакальная; биполярное, при котором мании и депрессии чередуются; сдвоенное, когда одна фаза сменяет другую и лишь затем развивается ремиссия; смешанное, при котором одновременно существуют симптомы и мании, и депрессии.

По нашему мнению, выделение двух основных типов течения МДП — монополярного или биполярного — в значительной мере условно, так как вне наблюдения психиатров в большинстве случаев остаются субклинические (в основном висцеровегетативные) и мягкие, нерезко выраженные аффективные сдвиги у больных в период ремиссии.

Значительное изменение клинической картины депрессивных состояний, появление в последние годы широкого спектра стертых, скрытых, редуцированных депрессий следует, по-видимому, объяснить разнообразными социальными, культуральными и иными влияниями и особенно распространением и далеко не всегда адекватным употреблением большого числа транквилизаторов и антидепрессантов как в поликлинической практике, так и в целях самолечения. Г. Я. Авруцкий [3, 5] подчеркивает, что применение психотропных средств в связи с ослаблением витальности эндогенных депрессий, уменьшением их глубины и переводом типичных фаз в вялотекущие варианты, создает предпосылки к возникновению на фоне стертых депрессий других психопатологических образований. Во всех этих случаях клинические проявления депрессии отступают на задний план, а состояние больного определяют раз-



нообразные соматические и соматовегетативные нарушения («маски»).

Следует также отметить, что сокращение длительности приступа депрессии под влиянием антидепрессантов приводит, по нашим данным [32, 34], к укорочению сроков ремиссии, вследствие чего нередко общая продолжительность болезненного состояния (при периодическом течении психоза) остается примерно такой же, как и до лечения антидепрессантами; в других случаях более легкое протекание приступа благодаря положительному действию антидепрессанта может оказаться длительнее, чем без его применения. Под влиянием антидепрессантов утрируется циркулярность в проявлении психоза либо впервые возникает противоположная фаза (при периодических формах депрессии и некоторых других ее вариантах).

Указанные выше факторы способствуют, согласно данным литературы, появлению разных вариантов клинической картины циркулярной депрессии. Так, выраженная идеаторная и моторная заторможенность (до субступора) может придавать депрессии кататоноподобный фасад. Выраженные сенестопатические, парестетические и ипохондрические симптомы окрашивают клиническую картину депрессии «невротическими» признаками, характерными для паранойяльной ипохондрии. Разными авторами описана также возможность преобладания бреда осуждения, обвинения, презрения, над такими характерными для депрессии бредовыми идеями, как самообвинение и самоуничтожение.

Т. Ташев [367], анализируя логические противоречия, нередко встречающиеся в высказываниях депрессивных больных, и их поведение, описывает следующие 12 клинических парадоксов.

1. Больной «здоров». Речь идет о случаях психотических депрессий, когда у больных имеются бредовые идеи виновности или обнищания. В этих случаях они считают себя не больными, а ленивыми, вялыми, с давних пор глупыми и бездарными или же преступно одаренными. 2. Больной представляется соматически больным. Речь идет о больных с соматическими проявлениями депрессии, посещающих соматические клиники, где депрессивное настроение их расценивается как естественная реакция на как-будто бы имеющееся в действительности заболевание. 3. Депрессивный, т. е. психически больной, боится заболеть психически. Имеется в виду навязчивый страх потерять рассудок и неотчетливое чувство, что с ним что-то не в порядке. 4. Депрессивный больной «просветляется». Такие больные испытывают чувство просветления, когда они начинают «осознавать», что вся их предыдущая жизнь была ошибкой, а сами они находились в состоянии самообмана и лишь теперь «поняли правду», что вызвало у них чувство покоя и превосходства. 5. Больной бесчувствен. Речь идет о явлениях психической анестезии. Однако в действительности обнаруживается не бесчувственность, а отсутствие положительных эмоций при сохранности отрицательных. 6. «Невиновный виноват». Депрессивный больной страдает чувством неполноценности, счи-



тает себя ничтожным. Вместе с тем он считает себя еще и виновным, например, по отношению к близким, или, если он верующий, грешником. Это приводит к суицидальным попыткам. По наблюдениям автора, 51 % таких больных имеют суицидальные мысли, 39 % осуществляют суицидальные попытки; 29 % этих больных позднее все же кончают жизнь самоубийством. 7. «Желающий смерти боится ее». Это те случаи, когда больной с депрессией тоскует о смерти и вместе с тем у него может быть панический страх перед болезнями (это бывает, в частности, в случаях ипохондрической депрессии). Ипохондрия и суицидальные намерения могут быть приняты за истерическую ажитацию. 8. «Считающий себя неполноценным требует любви и уважения». Принято считать, что эгоизм и депрессия исключают друг друга. Однако именно эгоизм проявляется в том, что больной внимательно следит за поведением близких и, если ему кажется, что они уделяют ему недостаточно внимания, то считает, что он в тягость им. Если же они проявляют подчеркнутую заботу о нем, он начинает думать, что близится его конец и близкие желают, чтобы он оставил о них хорошую память. 9. «Знающий не может дать себе совета». Больной днями раздумывает, почему и что случилось с ним, как случилось, что он должен сделать, чтобы вывести себя из этого состояния. 10. «Подавленный, удрученный и агрессивен». Депрессия часто приводит к суицидам, совершаемым больными, когда они считают себя смертельно виновными. Иногда больной убивает и своих близких «из жалости», чтобы им избежать с ним дальнейших мучений. Агрессия может проявляться и как реакция на успокаивающие слова. 11. «Могущий не может». Интересное проявление наблюдается у больных пожилого возраста, когда они жалуются, что не могут совершать элементарных, бывших для них привычными действий (умыться, причесываться и т. п.). Часто речь идет о невозможности осуществления организмом ряда физиологических функций (не могут мочиться, спать, кровь не идет по сосудам, сердце не работает и др.). Вместе с тем все эти действия ими выполняются. 12. «Смертный бессмертен». Для страдающих смерть представляется избавлением, однако депрессивный больной считает, что ему в этом «благоденствии» отказано. «Он будет бессмертным, но не для радости и наслаждения, а для мучений».

Для характеристики главных структурных параметров психопатологической картины циркулярной депрессии как качественно особого синдрома предлагаются разные сочетания признаков, что нашло отражение в классификациях различных вариантов этого патологического состояния.

Так, Вайтбрехт [42] подчеркивает важное значение для диагностики депрессии в рамках МДП таких существенных, по его мнению, симптомов, как патологически измененный аффект; первичное чувство вины; витальная тоска, которая носит устойчивый характер и мало поддается внешним влияниям; утрата эмоционального резонанса; суточные колебания психического состояния; соматовегетативные изменения.



Ю. Л. Нуллер [138] среди симптомов, наиболее часто встречающихся при депрессии, выделяет измененное настроение (тоскливое или тревожное), двигательную и психическую заторможенность, снижение интересов и уровня побуждений, идеи малоценности, суицидальные тенденции, ауто- и соматопсихическую деперсонализацию, суточные колебания самочувствия, нарушение сна, потеря аппетита и ряд других вегетосоматических проявлений.

По мнению О. П. Вертоградовой и соавт. [56], В. М. Волошина [63], Ю. А. Каргапова [98], структуру депрессий определяет разное соотношение компонентов триады психических нарушений (в аффективной, идеаторной и моторной сферах). Авторы выделяют три основных компонента аффективного звена депрессивного синдрома: тоскливый, тревожный и апатический, а также соответствующие им идеаторные и моторные компоненты.

Многие исследователи подчеркивают автономность эндогенной депрессии, т. е. устойчивость ее к воздействию средовых факторов; отгороженность больных от социальных контактов; угнетение у них различных функциональных систем (например, когнитивной, мотивационной, двигательной); расстройство циркадного ритма; соматические нарушения (потеря аппетита, запоры и др.); большую или меньшую выраженность нарушений телесных ощущений (от ипохондрических переживаний до синдрома Котара); расстройства восприятия пространства, времени и связи с миром; фазность течения заболевания.

А. Б. Смулевич и соавт. [198] отмечают, что преобладание в клинической картине одного из трех основных компонентов синдрома — собственно тимопатического, тревоги или ажитации, идеаторной и моторной заторможенности — наблюдается лишь при тяжелых депрессивных состояниях. Более легкие депрессии характеризуются рудиментарностью тимопатических нарушений, носящих характер «гипотипических» или «дистимических» расстройств.

По мнению Е. А. Григорьевой [71] и В. М. Шаманиной [241], собственно депрессивная симптоматика отражает не столько нозологическую принадлежность заболевания, сколько общепсихопатологические закономерности, связанные с тяжестью состояния. Чем слабее выражен отрицательный аффект, тем меньше количество достоверных признаков, определяющих его нозологию. Противоположной точки зрения придерживается Килгольц [309]. Он подчеркивает диагностическое значение сочетания трех наиболее существенных, по его мнению, компонентов депрессивного синдрома: потерю интересов, потерю энергии и способности находить удовольствие в чем-либо. Первые два позволяют дифференцировать депрессию с тревогой от первичной тревоги (при последней больные крайне редко жалуются на потерю интересов и энергии). По клинической картине Килгольц выделяет четыре основные формы депрессий: с тоской и подавленностью, с тревогой и ажитацией, апатические формы и ларвированные состояния с нейровегетативной и психосоматической симптоматикой.



Е. С. Авербух [1], Ю. Л. Нуллер [138], В. П. Ефименко [86] считают, что наиболее типичными являются следующие синдромы циркулярной депрессии: меланхолический, тревожно-депрессивный, депрессивно-ипохондрический, астено-депрессивный, деперсонализационно-депрессивный и навязчиво-депрессивный.

С. Г. Жислин [87] выделяет «классическую» депрессию, депрессию с навязчивостью и элементами тревоги, депрессию с явлениями выраженного соматического отягощения. Р. А. Наджаров [134] считает наиболее типичными меланхолию (простую депрессию), ажитированную депрессию, анестетическую депрессию, при которой на первый план выступает депрессивная деперсонализация и дереализация, ипохондрическую (сенестопатическую) депрессию, депрессию с навязчивостью. Т. Н. Морозова [133] описывает шесть типов депрессии: гипотимическую; неврозоподобную с явлениями навязчивости; сенестопатическую; с явлениями психической анестезии; с деперсонализацией и дереализацией; ажитированную с инволюционной патопластикой. И. И. Лукомский [126] разделяет циркулярную депрессию на две формы — типичную и атипичную с рядом включений (кататоническими, онейроидными, ипохондрическими, галлюцинаторными, бредовыми, навязчивыми и др.). Перечень классификаций психопатологических образований при депрессивной фазе маниакально-депрессивного психоза можно было бы продолжить. Однако и так ясно, что ни классическая триада, ни более новые структурные характеристики не могут охватить всех клинических вариантов циркулярной депрессии.

Одной из причин многообразия описанных типов депрессии является, по нашему мнению, недостаточный учет стадии развития очередной фазы маниакально-депрессивного психоза, ее психопатологической динамики и внутренних связей между отдельными симптомами. Если рассматривать организм как активную открытую функциональную систему, в которой все процессы тесно взаимосвязаны, то и при патологическом состоянии закономерен поиск решающих нарушений взаимодействия ее элементов. Совершенно очевидно, что какой-либо произвольно взятый параметр в деятельности организма позволит в лучшем случае установить лишь тенденцию в характере перестройки ее системной организации при адаптации к новым условиям. Только изучение главных и специфических сдвигов, а не любых изменений при патологическом процессе дает возможность выяснить механизмы возникновения и развития болезни. Следует полагать, что рассмотрение в этом плане психопатологической симптоматики в развитии, т. е. от начальных явлений до их формирования в выраженную картину депрессии, позволяет выявить главные и специфические признаки, проходящие «красной нитью» сквозь весь приступ болезни и отражающие какие-либо определенные и существенные патофизиологические сдвиги в организме, свойственные данному заболеванию.

В этом аспекте известный интерес представляет анализ динамической структуры депрессии при маниакально-депрессивном пси-



хозе, проведенный Т. Ф. Пападопулосом [147, 148]. Им описаны следующие стадии развития депрессии.

Дистимико-дисбулическая стадия является первой и наиболее легкой степенью депрессивного приступа. Болезненные расстройства ограничиваются соматовегетативными нарушениями и изменением самочувствия в виде своеобразного снижения общего тонуса, часто с астеническими явлениями. Одним из первых признаков является нарушение сна (трудность засыпания, беспокойный сон с неприятными сновидениями и частыми пробуждениями). Снижается аппетит, проявляется склонность к запорам, возникает ощущение телесного дискомфорта в виде тяжести в области сердца, голове, гиперестезии, нередко появляется плаксивость. Снижение тонуса характеризуется больными как вялость, лень, апатия, безволие, бессилие, затруднение физической и умственной деятельности. Отсутствует, как правило, дифференцированное чувство тоски или тревоги. Однако депрессивная окраска расстройства уже проявляется в ослаблении эмоционального контакта, ослаблении или утрате способности радоваться, веселиться, в склонности к пессимизму. Больные продолжают свою обычную деятельность (физическую и умственную), но при этом прилагают особые усилия. Клинически важной является тесная связь самочувствия с суточным ритмом (улучшение к вечеру). Отсутствие чувства тоски или тревоги определяет отнесение этого состояния к продромальным расстройствам.

Таким образом, для самой легкой степени циркулярной депрессии характерны соматовегетативные расстройства, снижение витального тонуса и суточные колебания самочувствия больных.

Для следующей циклотимической стадии депрессии типичным является возникновение дифференцированного чувства тоски, подавленности, смутной тревоги и более отчетливая пессимистическая направленность мышления. Сохраняя много общего с начальной стадией (соматические расстройства, затруднения в умственной и физической деятельности, суточные колебания самочувствия), эта стадия вместе с тем отличается от нее и по субъективному состоянию больных, и по их внешнему виду, высказываниям и поведению. Многообразные субъективные проявления депрессии сводятся к тягостному самочувствию (телесный дискомфорт), притуплению эмоционального реагирования, отсутствию побуждений к деятельности (апатия, равнодушие, безволие). Пессимистические суждения больных носят характер сверхценных опасений, во многом основанных на реальных фактах. Типично беспокойство за свое соматическое и психическое здоровье, пригодность к труду, к жизни в семье, полноценной социальной жизни и др. Объективные проявления депрессии отчетливо видны в моторике и мимике больных, их поведении. Уже на этой стадии депрессии может наблюдаться избирательная фиксация сознания больного на одном или большем числе аспектов переживаемой им измененности, несостоятельности.

Таким образом, для циклотимической стадии депрессии наиболее типичными симптомами являются уже достаточно выраженные



аффективные расстройства, ослабление витальных стимулов (побуждений) и значительные соматовегетативные нарушения. Суточные колебания самочувствия и сохранность способности сопоставлять переживаемое тягостное состояние с общей и собственной нормой, со своим самочувствием еще накануне вечером могут объяснить характер жалоб больных и делают понятным их сверхценные трактовки, опасения, фобии. Об этом свидетельствует и обращение многих больных за помощью, критическая оценка ими своего состояния или, по крайней мере, признание возможности болезни, согласие на лечение и т. д.

Следующая стадия циркулярной депрессии выражается симптомами, характерными для классической меланхолии без устойчивого бреда. Больные жалуются на мучительное чувство тоски, тревоги или их сочетание; указывают на отсутствие чувств, ощущение окаменелости, безысходности. Как правило, суточные колебания состояния больных уже не обнаруживаются. Осмысление больным дистанции между его прежним «Я» и наступившим качественным изменением соматопсихического самочувствия резко затруднено. Вместе с дезактуализацией всего того, что не входит в субъективный мир страдания, начинается и дезактуализация прежнего «Я». Сверхценные идеи временами перерастают в бредовые утверждения.

Психопатологические особенности депрессии, позволяющие относить ее к тому или иному клиническому варианту, выступают на этом этапе наиболее отчетливо. Может быть выделена тоскливая депрессия с витальной тоской и психомоторной заторможенностью, тревожная и анестетическая депрессии.

Дальнейшее углубление депрессии сопровождается развитием устойчивых бредовых идей с самообвинением и осуждением, бредом разорения, ипохондрическими явлениями. В сознании больного наступает трагедийная «ясность». Осознание больным дистанции между прежним его «Я» и переживаемым состоянием исчезает. Бредовые состояния в своей цельности и множественными своими проявлениями выражают наступивший переворот в самосознании больного: прежнего «Я» нет ни теперь, ни в прошлом, ни в будущем. Внешний мир недоступен больному. Всякая норма (здоровье, полноценность, способность жить среди людей) остается для него, как он полагает, вне досягаемости. Своим присутствием среди людей он только может мешать им, он и раньше был неполноценным, нездоровым, грешным. Всеобщее презрение, смерть от болезни, изоляция или наказание — единственно возможная и заслуженная, по его мнению, перспектива.

Дальнейшая динамика психопатологических расстройств может привести к разным вариантам меланхолической парафрении. Их своеобразие заключается в полном отсутствии критики; бредовые идеи утрачивают оттенок сверхценности; типичны стойкость и фантастичность их содержания нигилистического характера.

Описанный выше процесс психопатологических изменений при развитии приступа депрессии показывает, что наиболее устойчи-



выми симптомами циркулярной депрессии, наблюдаемыми на всех этапах ее развития, являются соматовегетативные нарушения и изменения витального тонуса, а также тягостный аффект и суточные колебания самочувствия. Причем все перечисленные симптомы циркулярной депрессии находятся в тесном единстве. Акцент на каком-либо одном из указанных симптомов и разная степень выраженности остальных могут придать своеобразие той или иной клинической форме депрессии («скрытой» или «вегетативной», циклотимической, простой и бредовой).

Таким образом, наиболее существенными в развитии депрессивного приступа являются следующие моменты. Во-первых, возникновение на начальном этапе изменений самочувствия и витальных стимулов, т. е. усугубление и отражение в психике больных соматовегетативных нарушений, имевшихся у них в ремиссии. Во-вторых, лишь дальнейшее нарастание соматического неблагополучия (похудание, анорексия, упорные запоры и др., затруднения в физической и умственной деятельности, слабость, ощущения сжатия и тяжести в области сердца и голове и др.) при снижении витальных стимулов по мере углубления депрессивного состояния приводит вначале к недостаточно дифференцированным, а затем к выраженным аффектам тоски, тревоги или психической анестезии. В легких же случаях приступ МДП может ограничиваться только соматовегетативными нарушениями. Следовательно, клинические наблюдения, проведенные Т. Ф. Пападопулосом, свидетельствуют, по-видимому, о существенной роли в патогенезе МДП не только церебральных, но и соматических сдвигов.

На выраженные церебральные и соматовегетативные нарушения при МДП, которые проявляются во внешнем облике, поведении, характере речевого контакта, жалобах больных, обращали внимание и другие авторы, представившие яркие клинические описания депрессивных состояний [313, 210, 42, 142, 1, 89, 79, 34, 197, 138, 235, 60, 228, 367 и др.].

Так, при меланхолическом синдроме (простой депрессии) привлекает внимание общий вид больного: застывшая фигура с выражением полной безнадежности во всем облике — опущенные плечи, беспомощные руки. Больной часами и днями неподвижно сидит на одном и том же месте в согбенной позе с опущенной головой, сдвинутыми вместе коленями, прижатыми к туловищу руками, стараясь занять как можно меньше места. Цвет кожных покровов бледный, руки холодные, синюшные. Кожа сухая, нередко шелушится, отделение пота задержано. Характерно лицо больного — бледно-серые кожные покровы, иногда с синюшным оттенком в области носа. Тургор кожи бывает резко понижен, нередко дряблая и морщинистая кожа свисает. Брови сдвинуты к переносице и принимают своеобразное косое положение — обычно внутренний их угол приподнят, а наружный конец опущен. Вследствие длительного сокращения лобных мышц на лбу обрисовывается фигура, напоминающая букву омега. Нередко у больных появляется складка Верагута, которая возникает в связи с углооб-



разным изгибом линии брови на границе своей внутренней трети, что в свою очередь подтягивает вверх и несколько назад внутреннюю треть века. Выражение лица страдальческое, молящее о помощи.

Довольно характерен плач меланхоликов. Лицо остается сухим, слез нет. Больные судорожно всхлипывают, мимика их совершенно идентична плачущей, но настоящего плача не получается, поскольку глаза не увлажняются и по лицу не текут слезы. В других случаях больные совсем не плачут. Они только как бы застывают в своей мучительной тоске. Глазные яблоки, оставаясь сухими, теряют свой блестящий оттенок. Нередко у больных возникают конъюнктивиты. Мигательные движения редки, глаза опущены вниз или глазные оси направлены в пространство, больной не следит глазами за происходящим вокруг него («глаз меланхолика»). Веки обычно опущены, глаза полужакрыты. Мышечный тонус лица расслаблен, нижняя челюсть опущена, углы рта свисают, носовые складки сглажены. Вследствие уменьшения слюноотделения слизистая оболочка рта сухая, язык сухой и обложен, нередко опухший, с трещинами и фулигинозным налетом. Наблюдаются и трещины на губах. Дыхание больных поверхностное, движения грудной клетки почти незаметны, время от времени поверхностное дыхание прерывается глубокими вздохами и стонами. Больные выглядят постаревшими, у них отмечается повышенная ломкость ногтей, выпадение волос, значительное снижение массы тела, замедление пульса, запоры, у женщин — нарушение менструального цикла, часто аменорея. Аппетит, как правило, отсутствует. Пища — «как трава», больные едят после уговоров, через силу. Характерны расстройства сна, проявляющиеся в бессоннице, неглубоком сне с частыми пробуждениями или расстройством чувства сна — больным кажется, что они вообще не спали или лишь дремали несколько минут, в то время как сон мог длиться несколько часов.

Речь больных тихая, едва слышимая, односложная; голос монотонный. Обычно больные ни о чем не спрашивают, отвечают на вопросы после длительной паузы. При выраженной меланхолии больные испытывают гнетущую беспричинную тоску, их ничто не радует. Как правило, при расспросе больные отмечают, что эта тоска отличается от обычного ситуационно обусловленного горя или печали, но чем именно — они не могут объяснить, и хотя многие из них пытаются связать свою подавленность с внешними факторами, тем не менее они сами отмечают, что приятные известия или события существенно не изменяют настроения. Этот признак витальности отличает эндогенную депрессию от ситуационно обусловленной печали. В более тяжелых случаях больные указывают на локализацию тоски в области сердца (местоположение тревоги — за грудиной). Она воспринимается ими как ощущение сжатия, сдавливания, иногда резкой щемящей боли. Нередко возникает также ощущение холода в руках и ногах, головная боль, шум и тяжесть в голове, вялость и слабость во всем теле. На всех



переживаниях больных лежит печать безысходности, непоправимости. Все прошлое и настоящее предстает в мрачном свете. Мучительное чувство вины и собственной неполноценности, гнетущая тоска, чувство безысходности нередко способствуют возникновению депрессивного бреда (виновности, греховности, самоуничтожения) и суицидальных мыслей. Моторное торможение при тяжелой меланхолии может достигать степени полной обездвиженности (депрессивный ступор). В этих случаях больные обычно совершенно перестают отвечать на вопросы, не реагируют на внешние раздражители.

У больных с тревожно-меланхолическим синдромом наряду с отчетливым идеаторным торможением, мучительным аффектом тоски в клинической картине временами, в виде кратковременных эпизодов, возникает чувство беспричинной тревоги. В такие минуты на лице появляется напряженное выражение, губы сжимаются, глазные щели и зрачки расширяются. Больной молчит или же изредка выдавливает сквозь стиснутые зубы отдельные мучительные стоны. Иногда указанное состояние может перейти в меланхолический взрыв (*raptus melancholicus*) с бурным аффектом ужаса и отчаяния, больные громко кричат, рыдают, рвут на себе одежду, волосы, калечат себя, заламывают руки, кусаются, бьются головой об стенку, катаются по полу и др. Несмотря на то что у больных с тревожно-меланхолическим состоянием замедление темпа речи может достичь степени мутизма, их все же можно отличить от меланхоликов по ряду внешних признаков: по напряженному блестящему взгляду, застывшей напряженной мимике, но без выраженной скорби, и т. п. Если такой больной произносит хотя бы несколько слов, они вырываются с усилием, как бы преодолевая препятствие, в то время как при меланхолии каждое слово произносится медленно и монотонно. При лабораторных исследованиях у больных с тревожно-меланхолическим состоянием обнаруживаются повышение вегетативного и сосудистого тонуса, выброс катехоламинов в кровь и др. (см. гл. 3).

В некоторых случаях психическая заторможенность по сравнению с другими компонентами депрессивного синдрома, включая моторную заторможенность, может быть чрезмерно выражена. Распознавание депрессии у таких больных (чаще это наблюдается в позднем возрасте) бывает затрудненным. Они производят впечатление псевдодементных — бросается в глаза своеобразная растерянность, дезориентировка, невозможность получить информацию о болезненных переживаниях и изменении настроения, ошибки в простых арифметических действиях. У некоторых лиц, особенно старше 60 лет, указанная симптоматика настолько выражена, что возникает вопрос о наличии грубого органического заболевания головного мозга. Подобный характер депрессии в старческом возрасте представляет собой важную проблему из-за опасности смещения аффективных нарушений с явлениями деменции. Однако обычно внимательный анализ клинической картины позволяет выявить другие признаки депрессии (относительно ост-



рое развитие симптоматики, приступы аффективных нарушений в анамнезе, субъективное переживание несчастья, соматовегетативные нарушения и др.). Кроме того, наблюдается расхождение между кажущимися когнитивными расстройствами, с одной стороны, и сравнительно хорошей адаптацией в повседневных ситуациях — с другой. На вопросы больные односложно заявляют «не знаю», без каких-либо ошибочных ответов. Однако лишь после окончания депрессивной фазы больные рассказывают, что настроение у них было сниженным и что они не могли ничего объяснить из-за полного отсутствия мыслей. Нередко они амнезируют некоторые периоды депрессии.

В ряде случаев возникает необходимость дифференциации депрессивной заторможенности мышления от проявлений астении. При депрессии темп мышления больного одинаково замедлен как в начале, так и в конце беседы с ним. При астении же по мере довольно быстрого истощения больного в процессе беседы отмечается выраженное замедление мыслительной деятельности, затрудняющее дальнейшее собеседование.

При тревожно-депрессивном синдроме у больных МДП умственно-речевая и моторная заторможенность отсутствует или же слабо выражена. Гнетущее чувство тоски находится в своеобразном сочетании с тревогой, причем могут отмечаться разные сочетания тревоги и тоски. В одних случаях тревога возникает в виде коротких приступов на фоне угнетенного настроения, в других — и тревога, и тоска сосуществуют. Больные обычно дифференцируют эти два отрицательных аффекта, хотя и не всегда могут сказать, какой из них доминирует. Кроме того, при наличии четких суточных колебаний в состоянии больных тревога может сменять во второй половине дня чувство тоски, возникая в виде коротких приступов тревожных опасений за свое здоровье при воспоминании о болезни, бессонной ночи и ожидающем больного утром мучительном состоянии.



считают себя психически нормальными, но страдающими тяжелыми соматическими заболеваниями (раком, сифилисом, туберкулезом и др.). Мысли и чувства их фиксируются на реальных и мнимых болезненных ощущениях, что и определяет их поведение на работе и дома.

В ряде случаев депрессия у больных проявляется преимущественно выраженными соматовегетативными нарушениями: чувством недомогания, слабостью, разбитостью, апатией, приступами сердцебиения, тошнотой, рвотами, запорами, поносами, потерей аппетита; ощущением стеснения и сжатия при дыхании, псевдоастматическими и псевдоангинозными болями; потерей массы тела; расстройствами сна; ощущением холода или жара в области груди, живота, головы, конечностей, головными болями и ощущениями сдавливания головы; расстройствами мочеиспускания и др.

Обилие соматических жалоб, упорно и настойчиво предъявляемых больными, существование объективных функциональных соматовегетативных нарушений нередко вводит интернистов в заблуждение. Больные в течение длительного времени обследуются и лечатся по поводу различных соматических, неврологических заболеваний или неврозов. Указанные состояния скрытой (ларвированной, маскированной, соматизированной, вегетативной) депрессии в последние годы привлекли внимание многочисленных исследователей. В их диагностике существенное значение имеют такие симптомы, как суточные колебания самочувствия, снижение витального тонуса по утрам, повторность возникновения, особенно весной и осенью, а также некоторая пессимистическая (иногда суицидальная) настроенность при отсутствии выраженных аффективных расстройств и соматической патологии, положительная реакция на антидепрессанты. Изучение обмена катехоламинов (КА) у больных соматизированной формой депрессии показало, что несмотря на «скрытый» характер депрессивных проявлений, в основе этих состояний лежат качественно те же нарушения обмена моноаминов, как подчеркивает Г. В. Морозов [132], что и у больных с явными внешними признаками депрессии.

В. Ф. Десятников и Т. Т. Сорокина [79] выделяют пять основных вариантов скрытой депрессии: алгическо-сенестопатический, агрипнический, диэнцефальный, обсессивно-фобический и наркоманический.

Наиболее часто, по их данным, встречается алгическо-сенестопатический вариант, при котором наблюдаются своеобразные, с особой окраской, трудно поддающиеся описанию мучительные боли, разнообразные неприятные ощущения протопатического характера (сенестопатии) и парестезии, которые могут продолжаться от нескольких часов или дней до шести — десяти месяцев. При абдоминальных болях и сенестопатиях больные лечатся (иногда даже хирургическим путем) от аппендицита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистита, панкреатита, пищевого отравления и др. По поводу кардиалгий больные неоднократно вызывают скорую помощь, лечатся с диагнозами стенокар-



дин, инфаркта миокарда, пароксизмальной тахикардии, шейного остеохондроза и др. В связи с головными болями и головокружениями, другими неприятными ощущениями часто неопределенного характера больных лечат от невралгии, мигрени, вегетососудистой дистонии и др.

При агрипническом варианте скрытой депрессии расстройства сна являются основными, а порой единственными проявлениями заболевания. В ряде случаев псевдоастматические, вазомоторно-аллергические, сосудистые и висцеральные нарушения весьма напоминают вегетососудистую дистонию диэнцефального характера (диэнцефальный вариант скрытой депрессии). Нередко также скрытая депрессия проявляется в форме различного рода навязчивостей и страхов или же в виде стремления к алкоголизации (обсессивно-фобический и наркотический варианты).

Иногда депрессия внешне производит впечатление выраженного астенического состояния. В клинической картине преобладает вялость, адинамия, нежелание что-либо делать, пассивность. Аффективное напряжение отсутствует, однако нет и выраженной психической и моторной заторможенности. Больные жалуются на потерю сил и энергии, побуждений и интересов, все представляется сложным и трудным для осуществления. Активных суицидальных тенденций нет, но больные нередко говорят, что все настолько тяжело, бесперспективно, безнадежно и безрадостно, что хорошо бы умереть. Наблюдаются нарушения сна, снижение аппетита, запоры и другие соматовегетативные симптомы депрессии. Возможно возникновение на фоне депрессии обсессий и отдельных деперсонализационных явлений (чаще аутопсихической деперсонализации). Учитывая отсутствие в структуре депрессии повышенной утомляемости, истощаемости, ослабления или утраты способности к продолжительному физическому и умственному напряжению, отсутствие аффективной лабильности, раздражительной слабости и других астенических явлений, следует согласиться с Ю. Л. Нуллером [138], который полагает, что в данном случае нужно говорить не об астено-депрессивном синдроме, а об анергической депрессии.

Следует указать на еще один вариант циркулярной депрессии. Речь идет о так называемой анестетической депрессии. В клинической картине преобладают мучительно переживаемые явления анестезии или «чувства бесчувствия». Больные жалуются на потерю чувства привязанности к родным и близким, на отсутствие адекватной эмоциональной реакции на внешние впечатления — нет ощущения ни радости, ни горя, ни печали, нет любви ни к детям, ни к родителям, ни к своей работе; окружающий мир воспринимается тусклым (как сквозь мутное стекло), застывшим, призрачным; время движется чрезвычайно медленно, оно почти остановилось. Психическая анестезия нередко сочетается с различными симптомами соматической деперсонализации: отсутствием чувства сна, снижением тактильной, болевой и обонятельной чувствительности, зрения и слуха; желудок и кишечник, по мнению больных, не функционируют; мочевой пузырь не работает; нет ощущения свое-



го тела; и др. В некоторых случаях при таких депрессивных состояниях могут наблюдаться и более выраженные явления дереализации и деперсонализации с развитием бредовых идей отрицания, формированием синдрома Котара. Такой характер депрессии обычно свидетельствует о тенденции психоза к затяжному течению [60, 138].

По качеству аффективных расстройств, хотя и носящих одинаково протопатический характер, клинической картине, показателям церебральных и соматических процессов, как это будет показано ниже, противоположным состоянию меланхолии является развитие у больных ажитированной депрессии или анксиозно-депрессивного синдрома. В то время как для меланхолии характерна направленность аффективности (витальное чувство тоски, переживания греховности, измененности, вины) в прошлое или в крайнем случае в настоящее время, для анксиозно-депрессивного синдрома свойственна интенция аффективности (витальное переживание тревоги, страха, беспокойства, угрозы существованию) в будущее [138, 163, 60]. Причем переживания, связанные с ожиданием наказания, могут касаться не только личности больного, но и его ближайших родственников. Нередко тревога оказывалась основанием для образования отрывочных и нестойких идей персекуторного содержания, которые редуцировались или исчезали одновременно со снижением аффективного напряжения. Общим для меланхолии и тревожно-ажитированных состояний является витальный характер аффективных расстройств, более или менее выраженные явления деперсонализации и дереализации, в частности тягостное чувство замедленного течения времени.

Довольно типичным для ажитированной депрессии является также отсутствие умственно-речевого и двигательного торможения, тревожная напряженность мимики, поз, модуляций речи. При выраженном аффективном напряжении больные мечутся по палате, в отчаянии хватают за одежду окружающих, стонут, жалуются, просят о помощи, говорят о своей вине (депрессивная «скачка идей»), со страхом ожидают наказания.

Таким образом, представленное выше краткое описание клинических форм депрессивной фазы МДП и ее основных структурных параметров вызывает сомнение в необходимости деления ее на «типичные» и «атипичные» депрессивные синдромы. Речь, с нашей точки зрения, идет лишь о разных клинических (синдромальных) типах одного и того же заболевания, для которого характерны нарушения биологических ритмов (сезонность, суточные колебания самочувствия, расстройства сна и т. п.), определенные соматовегетативные нарушения и аффективные расстройства, психопатологическая трактовка переживаемых ощущений.

Следует также отметить существенную роль в клиническом оформлении депрессивного приступа выраженности аффективного напряжения. В этом отношении тревожно-меланхолический и тревожно-депрессивный синдромы по характеру и степени аффективного напряжения, идеаторных и двигательных нарушений занима-



ют промежуточное положение между крайними клиническими вариантами депрессивной фазы — меланхолией с явлениями выраженной психомоторной заторможенности и ажитированной депрессией, что находит отражение и в особенностях церебрально-соматических регуляционных соотношений, на которых мы остановимся ниже. Важное значение в возникновении тех или иных неврозоподобных явлений в клинической структуре депрессий имеют, по нашему мнению, кроме относительно невысокого аффективного напряжения, особенности личности больных и их возраст, а также перенесенные в прошлом и непосредственно перед депрессивным приступом заболевания как психогенного, так и соматогенного характера.

В настоящее время весьма дискуссионным является вопрос о наличии прямых корреляций между циклоидным характером (в единстве с пикнической конституцией) и циркулярным психозом. До недавнего времени под влиянием взглядов Кречмера [112] большинство психиатров считали, что психоз представляет собой лишь клиническое нарастание свойственных данному индивиду врожденных черт. Иначе говоря, полагали, что по существу нет качественной, а имеется лишь количественная разница между циклоидным складом характера и психопатологической структурой приступов МДП, так же как между шизотимией, шизоидной психопатией и шизофренией. Однако, как показали в последние годы обследования больших популяций больных с использованием ряда современных психологических методик, многие проявления, считавшиеся ранее конституционально-характерологическими, следует рассматривать в качестве доманифестных нарушений или стертого, медленно структурирующегося манифеста.

Что касается телосложения, то, по данным Т. П. Ташева [367], у 51,43 % больных с эндогенными аффективными психозами обнаруживается астеническая конституция, у 32,00 % — нормостеническая, и лишь у 16,57 % — пикническая. Согласно материалам автора, синтонному и гипертимному типам преморбидной личности свойственно явное сродство только с маниакальными заболеваниями (монофазными или периодическими), в то время как среди остальных аффективных проявлений МДП, периодической депрессии и инволюционной меланхолии указанные характерологические типы у больных распространены более или менее равномерно, но встречаются в сравнительно небольшом проценте случаев. Кроме полярных циклоидных у больных могут наблюдаться истерические, обсессивные, ипохондрические, астенические и даже эпилептоидные черты [79, 60, 138, 259, 298, 328, 367, 147, 148, 328, 42, 283 и др.].

Д. Чарней и соавт. [274], П. Беч и соавт. [259], Матушек [328] подчеркивают преобладание в структуре личности больных с биполярным течением МДП циклоидных черт, а у больных с монополярной депрессией — астенических черт, что сближает их с больными неврозами и реактивными депрессиями.

Ю. Л. Нуллер [137] также указывает, что в группе больных



с монополярным течением психоза отчетливо преобладают лица с тревожно-мнительным характером, а при биполярном течении отмечается, по его данным, больше больных с гипертимными чертами характера. Однако при более углубленном изучении личностных особенностей больных МДП он обнаружил [138] у них ряд общих черт, присущих большинству страдающих как монополярной депрессией, так и значительной части лиц с биполярным течением психоза. Речь идет о таких чертах, как повышенная тревожность, неуверенность, склонность к сомнениям, трудность принятия решения, сенситивность. В одних случаях эти характерологические черты достаточно выражены, что и позволяет квалифицировать обладающих ими людей как тревожно-мнительных. В других случаях эти черты внешне выражены слабо и проявляются лишь в определенных ситуациях (болезнь близких, экзамены, резкая перемена ситуации, необходимость принятия ответственного решения, особенно когда имеются альтернативные варианты). Часто тревожность и неуверенность не замечаются ни окружающими, ни ими самими, пока не возникнут подобные ситуации. Сами же больные так же, как и их близкие, характеризуют себя в прошлом, т. е. до болезни, как веселых, энергичных, достаточно решительных, но несколько впечатлительных и излишне переживающих неприятности.

В то же время указанные выше черты характера больных могут отражать не только преморбидные особенности их личности, но и формироваться, по-видимому, как под влиянием очередного клинически выраженного приступа депрессии или мании, так и в результате субклинических проявлений МДП во время ремиссий. Основанием для такого предположения служат хотя бы данные П. В. Бирюковича и его учеников [28, 26, 30—34, 35] о значительных церебральных и соматических изменениях у больных МДП во время очередной его фазы и о возможности возникновения существенных висцеровегетативных и обменных сдвигов во внутренней среде организма больных в период ремиссии за 1,5—2 месяца до развития психотического приступа (подробнее см. гл. 4). Об этом же свидетельствуют данные А. Раевского и соавт. [343], согласно которым большинство больных МДП в ремиссии предъявляют массу разнообразных жалоб, среди которых доминирует снижение активности (65 %), выраженные колебания настроения (47 %), расстройства сна (31 %), вегетативные нарушения (29 %). По поводу указанных болезненных явлений больные нередко обращаются за амбулаторной помощью. Н. Н. Протасевич [153], описывая колебания настроения и возникновение различных соматических, неврологических и неврозоподобных нарушений у больных МДП в период ремиссии, подчеркивает возможность развития у них своеобразной психопатизации личности, которая проявляется в ослаблении высших форм эмоционального реагирования, преобладании эмоций низшего порядка, морально-этическом снижении, сужении круга интересов, определенном огрублении личности, гиперсексуальности, антисоциальном поведении. На возможность реак-



тивно-личностной трансформации больных МДП указывают В. И. Кашкаров [99] и другие исследователи.

Согласно данным Ангста [256], полученным на большом материале исследований, полные ремиссии (интермиссии) при МДП, вопреки мнению Крепелина [313], Леонгарда [321] и ряда других авторов, возникают относительно редко и встречаются в 41 % случаев монополярных и 37 % — биполярных приступов.

Е. В. Паничева [145] указывает, что в межприступных интервалах у большинства больных типичным МДП наблюдаются аутохтонные аффективные расстройства. Они отличаются эпизодическим характером и рудиментарностью клинических проявлений. В ряде случаев у больных отмечаются повышенная утомляемость, физическое недомогание, неуверенность в себе, эмоциональная лабильность. Не исключено также, что и задолго до первого психотического приступа МДП могут возникать периодические сдвиги (особенно весной и осенью) в соматической сфере больных, которые проявляясь в психике неврозоподобными симптомами, нерезкими колебаниями витального тонуса и настроения, способствуют определенным изменениям структуры их личности.

Таким образом, в формировании структур личности больных наряду с наследственно-конституциональными чертами участвуют и определенные характерологические изменения, которые развиваются в связи с повторными частыми и длительными психотическими приступами (длительность которых в среднем 3—6 месяцев), типом течения МДП (монополярным или биполярным) и субклиническими сдвигами в период ремиссии. К этому следует добавить и влияние ряда психогенных и соматогенных факторов, а также возраста больных.

Наряду с этим при МДП даже в связи с частыми и продолжительными приступами личностные изменения больных несопоставимы с дефицитарными нарушениями, наблюдаемыми, например, при шизофрении и некоторых других психических заболеваниях. А. В. Снежневский [201, 202] подчеркивает, что при МДП речь идет в основном о слабо выраженных негативных симптомах в виде астенизации психической деятельности (повышенной истощаемости, раздражительной слабости, лабильности аффекта и т. п.), а также о заострении отдельных психопатических черт; значительно реже у больных отмечается объективно определяемое появление более выраженных характерологических изменений.

В большинстве случаев первый приступ МДП независимо от формы его проявления (депрессии или мании) возникает, согласно наблюдениям многих психиатров, в связи с теми или иными неблагоприятными воздействиями. По материалам Р. Я. Вовина и И. О. Аксеновой [60], влияние провоцирующих факторов отмечено в более чем у половины больных (в 65 % случаев). Они носят как соматогенный характер (аборт, инфаркт миокарда, гипертонический криз, различного рода инфекции и интоксикации, переутомление, травма головы и т. п.), так и психогенный (смерть или тяжелая болезнь близкого человека, конфликтные ситуации и др.).



В ряде случаев отмечается сочетание психотравматизирующих ситуаций и неблагоприятного соматического фона.

Соматические и психогенные воздействия существенным образом сказываются на клинической картине первого, а в некоторых случаях и последующих приступов МДП. Структура депрессивного синдрома может носить как бы незавершенный, несколько аморфный характер. В симптоматику депрессии вплетаются симптомы, носящие экзогенный характер (раздражительность, повышенная утомляемость, слезливость, головные боли, головокружение, вялость, ухудшение памяти, нарушения истерического характера и т. п.). В связи с этим состоянию больных, особенно при первом приступе МДП, не всегда ставится правильный диагноз, проводится недостаточно эффективное лечение. То обстоятельство, что по мере повторения приступов (т. е. когда болезнь приобретает хронический характер) они развиваются уже, как правило, без видимых внешних причин, подчиняясь лишь определенному ритму, конечно, не должно создавать впечатления, что значение внешних неблагоприятных факторов утрачивается вовсе. Действительно, в первой половине ремиссии, когда она достаточно полно стабилизировалась, даже тяжелые психические травмы и острые соматические заболевания не вызывают, как правило, нового приступа психоза. Однако уже во второй половине ремиссии, особенно к концу ее, даже незначительные экзогенные воздействия могут вызвать очередной приступ психотических нарушений [229, 34].

Кроме того, как показали клинические исследования Я. П. Фрумкина и С. М. Лившица [229], при анализе психопатологической картины приступа МДП (как и любого другого психоза) следует учитывать следовые влияния перенесенных в прошлом соматогенных и психогенных заболеваний. Содержание симптомов циркулярной депрессии отражает, по их мнению, прежде всего влияния прошлого жизненного опыта. Результаты прежних воздействий видоизменяются, выступают на первый план, определяя содержание психической жизни больного. Особенно это касается «сверхценных» следов. Достаточно начального эндогенного сдвига настроения, как происходит их выявление, нередко в искаженном виде. Причем уродливые, подчас нелепо искаженные, следовые раздражения обнаруживаются главным образом в тех случаях, когда торможение не влияет на активную роль аффективного воздействия в оживлении прежних влияний.

Мобилизуя при возникновении идей самообвинения какой-либо действительно бывший в прошлом незначительный отрицательный факт, меланхолический аффект доводит его до крайности, гиперболизируя его в преступление, недостойное событие, катастрофическую ошибку. Размеры ожидаемого наказания парадоксальны по отношению к незначительному реально существующему отрицательному факту. За простую ошибку больные ожидают невероятные мучения, казнь; считают себя чудовищами.

После того как спадает аффективное напряжение, исчезает не только болезненное представление о перспективе наказания, но и



сознательное воспоминание об отрицательном факте прошлого. Эта закономерность обнаруживается и в ипохондрическом симптомообразовании при депрессивной фазе МДП. В основе его лежат следовые сигналы больного органа, либо следовые раздражения в результате функционального изменения системы органов. Эти сигналы под влиянием депрессивного аффекта превращаются в ипохондрическую аллегорическую действительность имевшегося в прошлом соматического страдания. Так развивается ипохондрическо-нигилистическое бредообразование при циркулярной депрессии. При более глубоком усилении аффективного сдвига нигилистическое бредообразование приобретает масштабы «громадности», формируется синдром Котара с нигилистическим бредом мегаломанического фантастического содержания. Таким образом, упомянутые выше авторы считают возможным рассматривать психопатологическую симптоматику циркулярной депрессии как симптоматику отражения прошлого личности, искаженного аффективной тенденцией.

У больных депрессией в той или иной степени выраженности существуют суицидальные тенденции. В одних случаях попытки к самоубийству неожиданны, импульсивны, в других — тщательно подготовлены. Наибольшее число суицидов приходится на периоды, когда моторная заторможенность мало выражена, что бывает или в начале фазы, или при ее завершении, а также во второй половине дня. Нередко больные заявляют, что у них есть «плохие мысли», связанные с нежеланием жить, однако они их не реализуют из-за чувства долга перед родными и окружающими, взятых на себя обязательств, страха перед смертью и перед болью, а также по религиозным соображениям. Суицидальные тенденции могут определяться переживаемым больными чувством вины, малоценности, безнадежности, ожидаемым ужасным наказанием, мучительным аффектом тоски, пессимистической настроенностью в отношении своего здоровья и др. Однако чаще, по-видимому, в связи с извращением при депрессии инстинкта самосохранения, стремление к самоубийству носит неосознанный характер. Суициды совершаются женщинами почти в два раза чаще, чем мужчинами — в большинстве случаев путем самоотравления лекарственными средствами (транквилизаторами, антидепрессантами, спотворными, анальгетиками), принимаемыми в больших дозах. Наибольшее число суицидальных попыток наблюдается в апреле, мае и октябре. Риск суицида повышается при конфликтной ситуации в семье, социальной изолированности и одиночестве, отсутствии привязанностей, увлечений, любимого дела, недостаточной эффективности лечения и др. Каждый очередной приступ субъективно переживается больным тяжелее, чем предыдущий, что вызывает у них пессимистическую оценку возможности излечения от своей тягостной и мучительной болезни. Согласно данным Хенела и Килгольца [294], группу повышенного риска совершения суицидов составляют также больные с маскированной депрессией (в основном из-за трудностей ее диагностики и отсутствия двигательной заторможенности).



Моноидеизм, трудности переработки новой информации и осуществления выбора, сверхценные установки, бредоподобные и бредовые идеи, депрессивная самооценка особенностей своей личности и поведения в прошлом и настоящем, патологическая интерпретация соматогенных и психогенных следовых влияний, суицидальные тенденции, нередко жалобы на резкое снижение памяти, невозможность сосредоточиваться — все это достаточно убедительно свидетельствует о нарушении у больных не только функции мозговых структур, интегрирующих эмоции, но и высших кортикальных процессов.

Для понимания корково-подкорковых взаимоотношений при развитии депрессии имеет значение картина начала приступа. По данным П. В. Бирюковича [30, 27, 34], первые признаки аффективных переживаний и витальных телесных ощущений протопатического характера проявляются во время сна и в момент пробуждения, выражаясь в своеобразных тягостных телесных ощущениях и особо неприятных сновидениях. В дальнейшем протопатическая аффективность захватывает какой-то отрезок времени и после пробуждения, затем этот период становится более длительным и, наконец, распространяется на весь день. П. В. Бирюкович полагал, что возникающее в подкорке возбуждение в первое время, по-видимому, не может проявиться в условиях бодрствующего состояния коры; в дальнейшем по мере усиления возбуждения в подкорке кора утрачивает регулирующее влияние, и это возбуждение, концентрируясь в определенной функционально-динамической системе (корково-подкорковой), приобретает характер доминантного очага, который, в свою очередь, оказывает тормозящее влияние (по закону отрицательной индукции) как на общую, так и на речевую психомоторику и ассоциативные процессы.

При анализе нарушений сна как первых признаков развития очередного приступа МДП следует всегда учитывать возрастные особенности ночного сна у здоровых людей. Так, по данным И. С. Ядгарова [252], структура ночного сна в различных возрастных группах у мужчин и женщин имеет существенные различия. У женщин молодого и среднего возраста более длительный период засыпания и более поверхностный сон, тогда как для женщин пожилого возраста характерно относительно более выраженная глубина сна. Ночной сон мужчин молодого и пожилого возраста более поверхностный по сравнению со сном мужчин среднего возраста.

При депрессиях бессонница может быть как основной жалобой (маскирующей депрессию), так и одним из первых и наиболее существенных симптомов. Нарушения сна чаще развиваются постепенно, нередко за 1,5—2 недели до появления начальных аффективных сдвигов. Согласно данным Грютера [293], полученным при исследовании 500 больных эндогенной депрессией, нарушения сна наблюдаются в 99,6 % случаев. Иногда нарушения сна и изменения настроения происходят почти одновременно в течение нескольких дней. При развитии депрессии довольно характерным является сокращение общей продолжительности ночного сна и ран-



нее пробуждение. Некоторые больные, пробудившись ночью 2—3 ч, снова засыпают поверхностным сном. Трудность засыпания вечером отмечается значительно реже.

По мнению ряда исследователей, внезапные, непредотвратимые, появляющиеся без видимых причин пробуждения вскоре после середины ночи при удовлетворительном засыпании, даже при отсутствии других симптомов должны наводить на мысль об эндогенной депрессии. При этом подчеркивается опасность ранних утренних часов, когда тяжелые переживания в связи с бессонницей, самообвинениями, страхом и идеями о неизбежном наказании могут привести к суициду. В дальнейшем по мере развития депрессий довольно часто у больных отмечается отсутствие чувства отдыха после сна, в связи с чем они жалуются, что ночью вообще не спят. При этом характерны утверждения больных, что всю ночь они думают о своем состоянии и голова их совершенно не отдыхает. Однако, как указывают данные объективных исследований [59], все это происходит во время поверхностного сна (не бодрствования) — в отличие от больных с реактивной депрессией, которые действительно лежат в постели и думают в периоды отсутствия сна. При этом предполагается, что одним из патогенетических звеньев эндогенной депрессии является нарушение циркадной ритмики сна — бодрствования. В этом аспекте сон больных депрессией напоминает сон здоровых людей, у которых циркадный ритм смещен на более раннее время относительно их привычного распорядка дня. Согласно отдельным сообщениям, искусственно вызванный сдвиг периода ночного сна у больных на более ранние часы приводит время пробуждения в соответствие с эндогенно смещенным ритмом, что оказывает терапевтический эффект.

По утрам больные МДП встают с ощущением недомогания, общей разбитости, сонливости, тяжести в голове, с выраженной угнетенностью. В отличие от депрессивной фазы наиболее ранним и постоянным признаком развивающейся мании является бессонница без признаков утомления, разбитости и угнетенности. Бессонница при психогенной депрессии обычно связана с тревогой и страхом, которые усиливаются по мере приближения времени ночного сна; больные засыпают с большим трудом. Следует, однако, заметить, что существовавшее до недавнего времени мнение, согласно которому характерными для эндогенной депрессии является раннее пробуждение, короткий сон и особая выраженность дистимии в ранние утренние часы при относительно быстром вечернем засыпании, в то время как реактивная депрессия характеризуется затрудненным засыпанием и более продолжительным сном в утренние часы, подвергается сомнению. По некоторым данным, клинический нозологический диагноз имеет меньшее значение для понимания специфики расстройств сна, чем конкретный и дифференцированный характер психопатологических нарушений. В то время как раннее пробуждение действительно сочетается с особой остротой депрессии и выраженными жалобами на бессонницу, сам характер нарушения сна скорее зависит от типа депрессии, и от



преморбидных особенностей сна. В частности, у лиц, до болезни склонных спать преимущественно в первую половину ночи отмечается более раннее пробуждение, в то время как у спящих преимущественно во второй половине ночи — более позднее засыпание. Что касается качества сна, то большинство авторов подчеркивают, что для депрессии характерен поверхностный сон со сниженным порогом к пробуждающим раздражителям в разных фазах и стадиях сна и со значительным увеличением числа пробуждений и длительности бодрствования.

По электрографическим картинам, как известно, сон разделяют на две фазы: фазу с медленноволновой синхронизированной биоэлектрической активностью, называемую медленным, ортодоксальным сном, и фазу парадоксального, быстрого сна, которая отличается десинхронизированной активностью в ЭЭГ, быстрыми движениями глаз и максимальным падением тонуса шейно-лицевых мышц. Парадоксальную фазу большинство исследователей связывают со сновидениями. Медленноволновой сон в зависимости от степени синхронизации и гиперсинхронизации волн на кривой ЭЭГ разделяют на ряд стадий: от дремотных (А, В) до наиболее глубоких (D, E) с доминированием высокоамплитудных  $\delta$ -волн. Циклическая организация сна проявляется в периодических чередованиях в течение ночи медленной и быстрой фаз сна. Суммарная длительность одного цикла сна, состоящего из быстрой и медленной фаз, у взрослых составляет примерно 1,5 ч, а количество циклов за ночь четыре — шесть. Сон начинается всегда с медленной фазы, латентный период быстрого сна обычно не бывает меньше 45—50 мин.

Профиль ночного сна у больных МДП в депрессивной фазе, согласно данным электрографических исследований, характеризуется нарушением нормальной последовательности стадий сна и частой сменой одной стадии другой, общая длительность сна значительно сокращена. Увеличено число пробуждений и время бодрствования, дремотные стадии удлинены. Довольно типичным (в отличие от депрессии другого генеза) является укорочение латентного периода и самой фазы быстрого сна, а также значительная редукция и нередко полное исчезновение четвертой стадии медленного сна. Отмечаются и изменения циклической структуры сна: эпизоды быстрого сна чаще возникают в первой половине ночи, сон иногда начинается с быстрой фазы, тогда как в конце ночи преобладают дремотные стадии медленного сна и бодрствование. Кроме того, наблюдаются и качественные изменения ЭЭГ в стадиях сна: веретена  $\sigma$ -ритма в стадии быстрого сна,  $\delta$ -волны в периоды поведенческого бодрствования, иногда в сочетании с высокоамплитудным  $\alpha$ -ритмом.

Довольно характерна динамика мимических изменений во сне при депрессии. Тяжелые сновидения депрессивных больных, насыщенные тревогой и страхом, клинически проявляются дисмимическими картинами страдальческих переживаний. Больные мечутся во сне в постели, стонут, скрежущит зубами, вздыхают. Такие ми-



мические проявления во сне заставляют сдержанно относиться к прогнозу скорого выхода из психопатического состояния. Однако если при дальнейшем течении заболевания в общей клинической картине положительный сдвиг еще не выявляется, т. е. состояние больного продолжается оставаться без изменений, но сон становится спокойнее и в сновидениях мимическое выражение тревоги ослабляется, то это свидетельствует в известной степени о предстоящем переломе заболевания в положительную сторону [210].

Еще более актуальным прогностическим критерием в депрессивном состоянии является мимическая проекция приятных сновидений. Если эти изменения проявляются постоянно и видно, как со временем смягчается тоскливое или тревожное выражение лица спящего, нарастает спокойствие и даже возникают полуулыбки, то в ближайшее время можно ожидать улучшения его клинического состояния. Обычно в таких случаях при расспросе больных удается выяснить, что они во сне видели приятные, «радостные» сны. Появление симптома «счастливых сновидений», описанного П. В. Бирюковичем [27, 34], является первым клиническим признаком выхода из психоза.

#### ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕПРЕССИЙ РАЗНОГО ГЕНЕЗА И ИХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Данные литературы и наши собственные наблюдения свидетельствуют о большом многообразии клинической картины депрессивных приступов у больных МДП. Однако в большинстве случаев распознавание циркулярной депрессии не представляет больших затруднений, особенно при повторных приступах и наличии в анамнезе светлых промежутков. Лишь некоторые клинические формы циркулярной депрессии могут вызывать необходимость нозологической дифференциации с другими психозами, прежде всего с шизофренией. Это касается депрессий с преобладанием в клинической картине выраженной психомоторной заторможенности (вплоть до ступорозных состояний), напоминающей кататонический синдром; доминирования сенестопатических, парестетических и алгических явлений с ипохондрической их трактовкой; анестетических, анергических, деперсонализационных проявлений; тревожной боязливости с элементами подозрительности; наличием наряду с идеями вины, бреда обвинения, осуждения, аффективных вербальных иллюзий и др.

При установлении диагноза циркулярной депрессии следует учитывать прежде всего аффективную природу этого заболевания, а также такие типичные, по нашему мнению, признаки МДП, как: нарушение у больных биологических ритмов (в виде сезонности и периодичности психотических проявлений и суточных колебаний их интенсивности, расстройств циклической структуры ночного сна и месячных, а также ряда других физиологических процессов в организме); существование определенных, тесно связанных меж-



ду собой соматовегетативных и аффективных нарушений, психологически понятная интерпретация переживаемых ощущений, зависящая от степени аффективного напряжения, преморбидных особенностей, а также от развивающихся при частых и длительных приступах изменений личности (в основном по типу астенизации или заострения характерологических черт) и от следовых влияний соматогенных и психогенных заболеваний; отягощенная наследственность и отсутствие прогредиентно-процессуальных изменений интеллектуально-мнестических функций.

При анализе аффективности у больных МДП и шизофренией важен учет всех ее пяти параметров: разнообразия эмоций, основного фона настроения, мобильности аффекта, соответствия внутренних переживаний внешнему выражению, характера и степени коммуникабельности.

У больных шизофренией, как правило, отмечается большее или меньшее нарушение всех пяти параметров аффективности. У них наблюдается снижение всего многообразия и дифференцированности оттенков эмоционального реагирования. Основной фон настроения, несмотря на жалобы депрессивного содержания, носит невыраженный, поверхностный, неопределенный характер — «неопределенный тип аффекта», описанный Я. П. Фрумкиным [227], или же парадоксально-утрированный, гиперлабильный и неадекватный характер. Мобильность, т. е. способность к изменению настроения в соответствии с ситуацией, своими или чужими высказываниями, снижена. Нет соответствия внутренних переживаний их внешнему выражению в виде мимических, моторных, сосудо-двигательных и вегетативных проявлений, мелодии и темпа речи. Нарушен коммуникативный аспект аффективности, особенно способность к эмпатии (сочувствию). Даже при выраженной психомоторной заторможенности у депрессивных больных в отличие от кататонического ступора при шизофрении всегда можно обнаружить аффективную игру зрачков; мимика и поза отражают переживаемое эмоциональное состояние; взглядом и мимикой они реагируют (при отсутствии речевого контакта) на обращенные к ним слова; с трудом замедленно пытаются осуществить предлагаемое действие; отвлечение внимания не снижает депрессивного торможения; отсутствуют негативизм и избирательность контакта.

Бредовые идеи при МДП (виновности, самоуничтожения, греховности, неполноценности и др.), уверенность больных в неминуемом и заслуженном, с их точки зрения, наказании определяются депрессивным аффектом, тесно связаны с ним и их выраженность зависит от колебаний глубины депрессии. Ипохондрические жалобы обычно не имеют нелепого характера, психологически понятны, касаются главным образом отдельных областей тела (грудь, живот, ноги и др.), а не отдельных органов [227]. У больных шизофренией депрессия может сочетаться с персекуторным бредом, психическими автоматизмами (идеаторным, сенестопатическим и кинестатическим), псевдогаллюцинациями, дефицитарными изменениями личности. Ипохондрические жалобы имеют вычур-



ный, множественный и нелепо-парадоксальный характер, касаются в большинстве случаев отдельных органов. Довольно характерна диссоциация высказываемых бредовых идей с переживаемым аффектом и внешними мимическими, сосудо-двигательными вегетативными проявлениями. Свойственны шизофрении также довольно типичные нарушения мышления, нарастающее снижение психической активности и сужение кругозора с отрывом от реальности, стирание индивидуальных черт и нарушения единства личности больного, неадекватная реакция на внешние и внутренние стимулы, развитие эмоционально-волевого дефекта.

Для дифференциации пограничной шизофрении и МДП могут быть использованы следующие диагностические критерии [345]: нарушение восприятия (неспецифические слуховые галлюцинации, не связанные с приемом алкоголя или лекарств); измененное восприятие собственного «Я» и схемы тела, а также измененное восприятие внешнего мира; нарушение мышления (ассоциативного или содержательного) с периодами спутанности мыслей продолжительностью от нескольких часов до недели, затруднение понимания смысла услышанного или прочитанного; идеи отношения и преследования; сексуальные перверзии; стремление к самоповреждению без суицидальной депрессии.

В дальнейшем у больных шизофренией по мере течения болезни нарастает негативная симптоматика — аффективная сглаженность, речевое обеднение, апатия, асоциальность и нарушение внимания. Наиболее выраженные колебания настроения отмечаются, по данным Стриана и соавт. [364], у больных гебефренической формой шизофрении. Аффективная диссоциация при гебефрении составляет один из основных диагностических критериев. Наименее выражены депрессивные расстройства, согласно материалам указанных авторов, у больных параноидной шизофренией, что соответствует представлениям о том, что при этой форме заболевания доминируют расстройства мышления. При простой шизофрении и дефектных состояниях аффективные расстройства характеризуются сглаженностью. Довольно типично также, что состояние больных шизофренией ухудшается при лечении их одними антидепрессантами.

Сложнее дифференциация МДП с рекуррентной (периодической) шизофренией. Некоторые авторы, основываясь на двойном механизме возникновения психопатологических проявлений — аффективном и перцептивно-бредовом, рассматривают указанный вариант шизофрении как отдельный самостоятельный шизоаффективный психоз. Действительно, при рекуррентной шизофрении отмечается своеобразное сочетание признаков как аффективных, свойственных МДП, так и диссоциативных, типичных для шизофрении.

Велнер и соавт. [376] предлагают следующие диагностические критерии для распознавания шизоаффективного психоза: 1) у больных должны быть выражены аффективные расстройства настолько, чтобы поставить под сомнение диагноз шизофрении; 2) в



то же время должны обнаруживаться достаточно выраженные нарушения мышления и поведения, что делает маловероятным диагноз аффективной болезни; сюда относятся такие психопатологические нарушения, как бред, галлюцинации любого вида, формальные расстройства мышления и вычурное, неправильное поведение; 3) обязателен также один из следующих признаков — острое начало, течение в виде отдельных эпизодов, выраженная растерянность, явления спутанности сознания; наконец, данный психоз не должен быть связан с алкоголизмом, употреблением наркотиков или органическими заболеваниями мозга.

По мнению Р. А. Наджарова [135], Р. Я. Наджарова и А. Б. Смулевича [135], И. В. Шахматовой [244], А. К. Ануфриева [16], С. Т. Стоянова [207] и других исследователей, основной особенностью рекуррентной шизофрении является возвратность болезни с четко очерченными полиморфными приступами от чисто аффективных до кататонических с помрачением сознания. Приступы могут быть однотипными (тип клише) или различными по структуре у одного и того же больного. Присутствие в структуре приступов различных бредовых нарушений, галлюцинаторных и псевдогаллюцинаторных явлений отличает их от типичных аффективных фаз МДП.

По данным Т. Ф. Пападопулоса [147, 148], А. К. Ануфриева [16], появлению психотических симптомов рекуррентной шизофрении предшествуют соматовегетативные нарушения с явлениями соматопсихической деперсонализации и аффективными расстройствами. Характерна неустойчивость аффекта. Настроение то повышено, с гиперактивностью, повышенной самооценкой, чувством легкости, беспредметной радости, то сниженное, с вялостью, рассеянностью, обидчивостью, капризностью, чувством неполноценности, сверхценными опасениями сенситивного характера. В этих состояниях реальные конфликты интерпретируются сверхценным образом. Довольно характерны колебания интенсивности аффективных нарушений, часто даже в течение нескольких часов. Описанные симптомы нередко сопровождаются неопределенными телесными ощущениями, колебаниями артериального давления, приступами сердцебиения, потливостью; они могут быть пароксизмальными, транзиторными. В то же время этим явлениям присущи основные черты фазных эндогенных расстройств настроения: спонтанное, часто сезонное возникновение, суточные колебания их интенсивности, внезапное или очень быстрое появление и угасание, нарушение сна.

При дальнейшем развитии приступа рекуррентной шизофрении следующий этап сопровождается появлением страха, тревоги, бредовой настроенности с характерными явлениями деперсонализации и дереализации. В одних случаях страхи остаются неопределенными, беспредметными, фрагментарными; в других возникают картины отрывочного острого чувственного бреда (обычно преследования), с растерянностью, бредовым поведением. Состояние изменчиво, возможны «прояснения» с появлением критического отноше-



ния к окружающему, близким, за которыми следует новый наплыв бредовых опасений [136]. Ориентировка в этот период не нарушена.

В дальнейшем нарастают явления аффективно-бредовой дереализации и деперсонализации с развитием бреда инсценировки (интерметаморфоза), ложными узнаваниями, идеаторными автоматизмами. Это предвестники уже следующего этапа развития психоза, сопровождающегося усилением воображения, произвольным бредовым фантазированием, что выражается в фантастическом, остром парафренном видоизменении бреда. Все симптомы предшествующего этапа (психические автоматизмы, бред особого значения, инсценировки, ложные узнавания) приобретают фантастическое содержание. Фантастический смысл придается воспоминаниям и прежним знаниям, происходящему вокруг и внутри организма. Восприятие остается бредовым, но уже с фантастическим толкованием. В это время обычно продолжаются аффективные колебания, хотя и бывают приступы с монополярным (депрессивным или маниакальным) аффектом. Чаще в зависимости от преобладающего аффекта содержание фантастического бреда становится то экспансивным, то депрессивным. Уже в указанный период, а иногда и раньше, появляются моторные нарушения в виде то возгорженности, патетической мимики и жестикуляции, ускоренной речи, то общей заторможенности. Последующее развитие приступа приводит к картине онейроидной кататонии. На фоне субступора, иногда прерываемого возбуждением, развивается сновидное помрачение сознания с грезоподобным фантастическим бредом, глубокой деперсонализацией и дереализацией, полной отрешенностью от окружающего. Описанная выше последовательность развития психопатологических нарушений свойственна полному и острому развитию приступа. Однако это развитие может приостанавливаться на одном из ранних этапов, в частности на этапе циклотимоподобного состояния.

Существенное значение в диагностике рекуррентной шизофрении имеют, по данным Т. Ф. Пападопулоса [147], следующие общие критерии характеристики и типологии ее приступов.

1. Степень перцептивно-бредового расстройства, которая проявляется в особенностях перцепции и симптомах нарушения самоощущения и самосознания. Аффективно-сверхценный, аффективно-бредовый, иллюзорно-бредовый, парафренный, иллюзорно-фантастический, символично-грезоподобный, кататонно-аментиформный характер клинической картины — таковы последовательные этапы полного приступа рекуррентной шизофрении.

2. Характер аффективных нарушений (аффективный профиль приступа), который тесно коррелирует со смысловым содержанием перцептивно-бредовых симптомов (сверхценных, иллюзорно-бредовых, фантастических переживаний и др.). Внешний вид и поведение больных также находятся в тесной связи с характером и степенью выраженности аффективных нарушений (депрессии, мании, тревожно-боязливого состояния).



3. Лабильность проявлений приступа. Она может наблюдаться как «по горизонтали» (смена аффективного фона без углубления или ослабления степени перцептивно-бредового расстройства), так и по «вертикали». В этом случае изменяется (иногда очень резко) глубина общего расстройства. Онейроидное помрачение может смениться, например, периодом полного прояснения сознания с появлением критической оценки болезненных симптомов.

Помимо своеобразной структуры приступов и особого характера изменений личности достаточно характерными для этой формы эндогенного психоза являются особенности доманифестного периода. В анамнезе больных выявляются транзиторные эпизоды в виде изменения восприятия, самоощущения, тревожные опасения, приступы беспредметного страха, возникающие на фоне астено-депрессивных явлений.

В доманифестный период рекуррентной шизофрении не наблюдается изменений личности больных, характерных для более прогрессивного течения шизофрении. Полная ремиссия отмечается лишь в трети случаев [256, 321], в остальных случаях в межприступный период в большей или меньшей степени выражены диссоциативные феномены, интенсивность которых нарастает с каждым последующим приступом.

Наступлению интермиссии в большинстве случаев предшествует период ее становления, когда еще отмечаются явления астении, сниженный фон настроения, неуверенность в своих силах и опасения повторения болезни. В дальнейшем аффективные расстройства исчезают или в значительной мере сглаживаются. Однако и в период интермиссии могут иногда возникать кратковременные экзacerbации: снижается настроение, появляется чувство неудовлетворенности, неуверенности в себе, усиливается сенситивность и раздражительность или появляется гипертимия с повышением активности и работоспособности больных.

Интермиссии и длительные, глубокие ремиссии при рекуррентной шизофрении отмечаются преимущественно после первых двух-трех приступов. В дальнейшем продолжительность межприступных периодов в большинстве случаев сокращается, а качество ремиссий снижается и нарастает дефект. Симптомы дефекта появляются исподволь и развиваются постепенно, выступая более отчетливо лишь на отдаленных этапах течения заболевания. Однако инициальные признаки дефекта можно заметить уже и после второго и третьего приступов. Они характеризуются психической хрупкостью, некоторым снижением активности и инициативы, незначительным эмоциональным потускнением, а в дальнейшем, по мере течения болезни, — появлением амбивалентности и элементов расщепления. Мышление постепенно становится инертным, схематизированным и ригидным, суживается круг интересов, ограничиваются контакты и в известной мере утрачивается критическое отношение больных к своему состоянию и поведению.

Таким образом, особенностью ремиссии при рекуррентной шизофрении является то, что на первых порах процессуальная симп-



томатика у больных представлена в основном аффективной патологией, преимущественно дистимическими и соматопсихическими нарушениями. Дефектные же изменения нарастают постепенно и отчетливо могут быть выражены лишь при последующем течении болезни.

При сравнительном анализе личностных характеристик больных аффективным и шизоаффективным психозами в ремиссии [100, 165] на первых порах обнаруживается сходный характер изменений, который касается в основном неустойчивости настроения с преобладанием сдвигов в сторону его снижения, нарастают также тревожность и уменьшение уверенности в себе. Для больных с аффективным психозом достаточно типичным является постепенное усиление тревожности, снижение активности и самостоятельности, усиление астении, неустойчивость настроения, развитие эгоцентричности. У больных же шизоаффективным психозом преобладает снижение общительности и отзывчивости, усиливается замкнутость, враждебность.

Ценную помощь в установлении диагноза МДП или шизофрении может оказать учет таких факторов, как удовлетворительная адаптация в преморбидном периоде и между обострениями болезни, наследственная отягощенность, а также характерное для шизофрении отличие от МДП — относительное преобладание заболевания у мужчин, более частое возникновение первого приступа в юношеском возрасте, шизоидный склад личности в преморбиде, стертые психические расстройства неаффективного круга в инициальном периоде, выявление на этом этапе нерезко выраженных изменений личности, атипичный характер манифестных аффективных расстройств при относительном преобладании маниакального синдрома и большая длительность манифестного психоза [105].

Важным критерием, помогающим осуществлять нозологическую дифференциацию, является анализ изменений психопатологических явлений под влиянием психофармакотерапии. По данным Г. А. Авруцкого и С. Г. Зайцева [4], аффективные нарушения невротического уровня (страх, тревога, подавленность) специфически реагируют на транквилизаторы и гораздо хуже — на нейролептики и антидепрессанты. Шизоаффективные нарушения непосредственно реагируют на алифатические фенотиазины и значительно хуже на транквилизаторы. Реакция на нейролептики пиперазинового и бутирофенонового ряда в этих случаях неполная и замедленная. Наконец, при циркулярном психозе, когда депрессия является основным расстройством, даже при малой ее выраженности максимальный эффект достигается применением антидепрессантов, в первую очередь трициклических препаратов.

Возникновение при развитии циркулярной депрессии, особенно в позднем возрасте, тревожно-депрессивных и ажитированных состояний с возможной последующей их парафренизацией определяет необходимость дифференциации депрессивной фазы МДП и пресенильной депрессии (инволюционной меланхолии).



Вопрос о нозологической самостоятельности инволюционной меланхолии спорен. Наблюдается как широкое ее признание с гипердиагностикой любых тревожных и ажитированных состояний в возрасте больных после 45 лет, так и полное отрицание возможности выделения обособленных инволюционных форм аффективных состояний и включение их в рамки МДП, шизофрении и других заболеваний [248, 249, 243, 250, 134, 117, 118, 87, и др.].

По-видимому, затруднения в диагностике инволюционной меланхолии и дискуссионность выделения ее в качестве отдельного самостоятельного заболевания объясняются по крайней мере двумя причинами. Первая причина — влияние на патогенез и клинику заболеваний, возникающих в позднем возрасте, неравномерно развивающихся инволюционных изменений в головном мозге и во всем организме. Перестройка центральных интегративных механизмов и изменение в связи с этим роли и соотношения разных звеньев системы саморегуляции организма способствуют значительному повышению эмоциональной реактивности в этом возрастном периоде. Не меньшее значение имеют и сочетания на инволюционном фоне ряда соматогенных (сердечно-сосудистых, эндокринных, обменных и др.) и психогенно-реактивных факторов, нередко наблюдаемых у лиц пожилого возраста.

Указанные возрастные изменения носят неспецифический характер и, с одной стороны, в значительной степени способствуют увеличению числа (от 40 до 60 % по данным разных авторов) и продолжительности аффективных психозов (в основном депрессивных состояний), а с другой — ведут к преобладанию в клинической картине анксиозной симптоматики. По нашим данным [177, 178, 181, 191, 34], в позднем возрасте у больных МДП резко увеличивается частота тревожно-депрессивных и ажитированных состояний с высоким аффективным напряжением (77,8 % случаев), в то время как в молодом возрасте (20—35 лет) подобные состояния встречаются значительно реже (44,3 % случаев). Э. Я. Штернберг [249, 248] в связи с этим подчеркивает, что основные, считающиеся типичными для инволюционных психозов, синдромальные проявления, как, например, тревожно-ажитированные, тревожно-ипохондрические и тревожно-бредовые депрессии, не являются в нозологическом отношении специфическими. В значительной степени эти синдромальные особенности обусловлены неспецифическим влиянием возрастного фактора на клинику различных психозов, манифестирующих в одном и том же периоде позднего возраста.

Второй причиной является, по нашему мнению, достаточно эффективные мероприятия при лечении депрессивных состояний. В связи с терапией наблюдается уменьшение глубины депрессии и формирование продолжительно существующих субдепрессивных состояний или же течение инволюционной меланхолии приобретает псевдоциркулярный характер в виде возникновения депрессивных псевдофаз и периодов полного отсутствия между ними болезненной симптоматики. Возобновление инволюционных проявлений



происходит при прерывании лечения или в результате воздействия дополнительных психогенных и соматогенных факторов. При выходе из депрессивного состояния в результате фармакотерапии нередко может наблюдаться повышение настроения, которое ошибочно расценивается как слабо выраженная маниакальная фаза.

Определенное диагностическое значение имеют следующие признаки инволюционной депрессии: начало заболевания в возрасте 45—60 лет при отсутствии каких-либо циклотимических проявлений в доманифестный период; наследственная отягощенность в 25—30 % случаев (поздние, т. е. после 40 лет, психозы); преморбидные особенности личности (примерно в 80 % тревожно-мнительные и ригидные лица, в меньшем проценте случаев — с астеническими чертами и склонностью к длительной фиксации отрицательных эмоций). Возникновению психоза весьма часто предшествуют явления болезненно переносимого климакса, соматические заболевания или характерные для позднего возраста социальные изменения и психотравматизирующие моменты (изменение жизненного стереотипа, ситуации утраты близких, ухудшения самочувствия, снижение работоспособности, уход на пенсию и др.) с затрудненной к ним адаптацией в связи с особенностями структуры личности. Отмечаются признаки преждевременного старения, которые внешне проявляются в гирсутизме, дряблости кожи, возрастной пигментации и др.

Инициальный период (от нескольких недель до года) характеризуется довольно быстро нарастающей физической и психической слабостью, повышенной утомляемостью, на фоне которой без видимого повода возникают тревожные опасения со склонностью к чрезмерному преувеличению значения для жизни, здоровья, служебного положения, материального благополучия незначительных жизненных неприятностей, неурядиц и неблагоприятных ситуаций. Причем чаще речь идет не об уже прошедшем событии, имеющем определенное значение для больного или его близких, а только об абстрактной возможности его осуществления. Ожидание какого-либо возможного психотравматизирующего события вызывает при этом значительно большую аффективную реакцию, чем сам факт его совершения. Больных, например, может охватить невыносимая тревога при уходе мужа и детей на работу, внуков в школу. Мысль о возможной транспортной катастрофе, трагедии при переходе улицы и т. п. не оставляет их ни на минуту. Однако особенно типично сосредоточение больных на своих соматических ощущениях со сверхценной их интерпретацией. Больные испытывают ужас от ожидающей их в ближайшие минуты смерти, например, в связи с инфарктом или инсультом, вызывают карету скорой помощи, просят о немедленной помощи родных, соседей и т. п. Через некоторое время эти явления исчезают, но вскоре больных могут охватить тревожные опасения уже по другому поводу.

На начальном неврозоподобном этапе развития инволюционной меланхолии могут наблюдаться астенические, фобические, истероформные, дистимические и сенестопатические ипохондрические яв-



ления. Характерно также отсутствие определенной последовательности в развитии психоза после психотравмы в отличие от психогенной депрессии и линейной зависимости между тяжестью психотравмы и выраженностью, а также продолжительностью инволюционной депрессии. Через некоторое время после психотравматизирующего воздействия психогенная депрессия (часто кратковременная) ослабляется или полностью исчезает. В дальнейшем развивается как бы вторая депрессивная волна со всей симптоматикой остро развивающейся инволюционной депрессии. Обилие тягостных необычных ощущений (алгий, гиперестезий, парастезий, сенестопатий), усиление предменструального напряжения или же климактерические «приливы» носят ярко выраженный чувственный характер и являются предметом ипохондрической их переработки с усилением тревожно-боязливого напряжения. Ипохондрическая настроенность больных имеет широкий диапазон — от сомнений в своем физическом здоровье до развития сверхценных, бредоподобных и бредовых идей. Характерны колебания степени убежденности в них, а также сохранности критики больных, зависящие от частоты и интенсивности болезненных ощущений, усиливающихся во время «приливов» и предменструального напряжения (еще долго сохраняющегося несмотря на прекращение месячных).

В стадии развернутого заболевания наблюдается тревожно-бредовая депрессия с явлениями выраженной агитации, нарушением психической адаптации, тревожными вербигерациями, бредовыми ипохондрическими идеями, идеями обвинения, страхом возмездия, вербальными иллюзиями, формированием нигилистических и депрессивных вариантов синдрома Котара (идеи всеобщей гибели, предстоящей катастрофы, депрессивные идеи громадности и отрицания, ипохондрически-нигилистические идеи). При повторном заболевании инволюционной меланхолией типичным является довольно быстрое формирование всей свойственной ей психопатологической симптоматики, которая при первом приступе появлялась и развивалась, как показано выше, весьма постепенно.

Довольно типичным является формирование в рамках инволюционной меланхолии, по нашим данным, преимущественно двух синдромов: тревожно-депрессивного и тревожно-ажитированного. В настоящее время благодаря своевременному лечению реже наблюдается тревожно-бредовый синдром. Появление собственно меланхолического состояния всегда требует дифференцированной диагностики с МДП.

Наиболее существенным дифференциально-диагностическим признаком является отсутствие при инволюционной меланхолии, но наличие у больных МДП чувства болезненной измененности своей личности и эмоциональной реакции на эту измененность; характерным для МДП являются также симптомы деперсонализации и дереализации, утреннее ухудшение самочувствия (при пресенильной депрессии суточных колебаний либо нет, либо наблюдается ухудшение к вечеру), периодическое течение психоза, а также на-



рушения биологических ритмов в организме. Для дифференциальной диагностики также важен тот факт, что больные МДП в беспросветности будущего, бесцельности своего существования, в ожидаемых ими и их близкими бедах в связи с «трагедией», происшедшей в их личности, винят только себя.

Инволюционная депрессия встречается преимущественно у женщин (до 95 % случаев) и примерно в 10 раз реже (по данным литературы и согласно результатам наших исследований), чем МДП. В отличие от циркулярной депрессии для нее характерна более продолжительная динамика психопатологических расстройств, высокая частота провоцирующих факторов (80—95 % случаев) и значительно меньшая наследственная отягощенность. При инволюционной меланхолии больной «не виновен», но убежден, что все окружающие уверены в его виновности, он ищет вину, за которую страдает и за которую его ждет неминуемое наказание. В связи с этим наблюдается резкое усиление тревоги, ужас при перемене места (переводе в другую палату, вызов в кабинет врача и т. п.). Наблюдается большая зависимость пресенильной депрессии от внешних условий, бред вначале конкретен и связан с окружающей обстановкой и ситуацией, затем он может принять нелепый фантастический характер. Если у больных МДП на первом месте идеи самообвинения и уничижения, а ипохондрические идеи возникают реже, то при пресенильной депрессии в связи с чувством физической (не психической!) измененности наиболее часто появляются крайне нелепые ипохондрические идеи, затем идеи осуждения, ущерба, обнищания, преследования и, наконец, виновности. Причем больные могут заявлять, что они виновны потому, что так все считают и выражают сомнения в справедливости обвинения.

Для больных инволюционной меланхолией, кроме того, характерны быстрое формирование картины меланхолической парафрении, с одной стороны, и быстрая стабилизация расстройств с застыванием, монотонностью и стереотипностью всех высказываний на фоне однообразного аффекта, сравнительно быстрое наступление своеобразных изменений личности с общим огрублением при отсутствии витальных компонентов депрессивного синдрома — с другой. В то же время следует учитывать, что структура инволюционного психоза не выходит за пределы аффективного круга расстройств, поэтому появление и нарастание личностных изменений требует его дифференциации с шизофренией или другими заболеваниями.

Весьма важным для дифференциальной диагностики циркулярной и инволюционной депрессии являются полученные в нашей лаборатории результаты комплексных исследований депрессивных больных, которые свидетельствуют о разном характере биоэлектрической активности мозга, обмена биогенных аминов, и других показателей при этих двух аффективных заболеваниях (см. гл. 6).

В ряде случаев определенные затруднения может представлять отграничение депрессивной фазы МДП от реактивной (особенно при витализации ее симптоматики) и соматогенной депрессии.



Реактивная (психогенная) депрессия, возникающая, как правило, в связи с тяжелой психотравмой, представляет собой психоз доминирующих идей на фоне депрессивного аффекта [1]. Согласно данным Ясперса [303], психоз не только возникает в связи с психотравмой (сразу или после медленного созревания), но и содержание его находится в понятной связи с психотравмирующим переживанием: с исчезновением причины проходит и психоз. Сходные соотношения между возникшим соматическим заболеванием и психозом наблюдаются и при соматогенной депрессии [85, 237, 353].

Ясно, однако, что в этих случаях речь идет лишь о наиболее общей закономерности возникновения и развития психогенной и соматогенной депрессии. А. В. Снежневский [201] справедливо предостерегает против «линейного» понимания этиологии болезней. Он подчеркивает, что причина (психогенная травма), непосредственно вызвавшая заболевание, не равноценна следствию: ничтожная причина может вызвать далеко идущее последствие. Основная причина болезни (например, психогенная травма) по мере развития патологического процесса иногда превращается в нечто второстепенное. Более того, как указывает Н. И. Фелинская [220], причина и следствие иногда меняются местами и на каком-либо этапе заболевания следствие становится причиной, определяющей течение болезни [64]. В частности, психогенная депрессия при длительном и тяжелом течении может витализироваться, что в ряде случаев создает дополнительные дифференциально-диагностические затруднения.

Н. В. Канторович [96] предлагает в связи с этим следующие поправки к триаде критериев Ясперса: реактивный психоз патогенетически связан с психической травмой, при этом наблюдается некоторое соответствие между тяжестью травмы и психоза; в большинстве случаев существует понятная связь между пережитой травмой и содержанием психоза, причем эта связь или очевидна или может быть вскрыта путем анализа; по мере развития реактивного психоза нередко отрывается от вызвавшей его причины, и ликвидация ее не влияет на исход заболевания; являясь весьма динамическими патологическими образованиями, реактивные психозы в большинстве случаев завершаются выздоровлением.

Сочетание психогенной депрессии с другими психопатологическими явлениями (бредом, галлюцинациями и др.) на фоне конституциональных особенностей личности больных является причиной большого многообразия ее клинической картины. По мнению О. В. Кербикова [102], психогенные или реактивные психозы можно с большой долей условности подразделить на три группы: шоковые психогенные реакции (хаотическое двигательное возбуждение или же ступор с последующей амнезией); истерические психозы или истерические психотические реакции (псевдодеменция, пуэрилизм, сумеречные состояния сознания); ситуационные реакции (реактивная депрессия и реактивный паранойд, не-



П. Б. Ганнушкин [67] разделил все варианты реактивной депрессии на две группы.

1. Острые депрессивные реакции с чрезмерной силой аффективных проявлений в виде эксплозивных вспышек. Такие состояния по времени возникновения непосредственно связаны с происшедшим несчастьем, кратковременны и попадают в поле зрения психиатров, лишь когда сопровождаются суицидальными попытками.

2. Затяжные, медленно развивающиеся депрессии, симптоматика которых приобретает наиболее тяжелые формы только спустя определенное время после психической травмы. Этот тип психогений характерен для основного контингента больных с реактивной депрессией.

Развитие того или иного варианта депрессивной реакции, ее выраженность и характер определяются, по нашему мнению, сложным сочетанием действия по крайней мере пяти факторов: тяжестью, внезапностью, повторностью и длительностью психотравматизирующего воздействия; значимостью его для больного; характерологическими особенностями личности больного; его психосоматическим состоянием в период психотравмы; наконец, наличием следов в памяти, связанных с подобными воздействиями и субъективными переживаниями в прошлом.

Воздействие психотравматизирующих агентов на больного во многом зависит от их интенсивности (например, массовые катастрофы — землетрясения, горный обвал, кораблекрушение, пожар и др.), информационной значимости происходящего события и суммации слабых отрицательных ситуационных воздействий. Существенную роль играет соотношение психогенного и конституционального факторов в развитии реактивных состояний. О психогениях говорят в тех случаях, когда ведущая роль в формировании их клинической картины принадлежит психическим травмам. При преобладании конституциональных факторов речь может идти об аффективных фазах у психопатов. Однако совершенно очевидно, что подобная дифференцировка сопряжена с большими трудностями и подчас бывает весьма условной. Не вызывает сомнения и значение таких неблагоприятных воздействий, сочетающихся с психотравмой, как недосыпание, недоедание, текущие соматические и инфекционные заболевания, физическое или психическое переутомление, истощение, а также среда, в которой находится больной (пребывание в дороге, незнакомой местности, местах изоляции и др.). В ряде случаев значение указанных соматогенных, возрастных и ситуационных влияний настолько велико, что приводит к необходимости выделения особой группы реакций «измененной почвы», описанных С. Г. Жислиным [87]. Следует в то же время отметить, что, по данным Килгольца [308], психогенные стрессоры вызывают более интенсивные реакции, чем соматогенные факторы.

В ряде современных эпидемиологических исследований, направленных на выявление так называемых факторов социального риска развития депрессии, показана тесная взаимосвязь между



стрессом и проявлениями депрессии. В частности, подчеркивается, что если ситуации потери родных и близких, неудачи, поражения и другие психотравматизирующие воздействия способствуют развитию депрессии и ее выраженности, то наличие многочисленных социальных связей больного с окружающими и ощущение дружеской поддержки не только предохраняет в известной мере от негативных последствий стресса в психической сфере, но и во многом смягчает депрессивную симптоматику. Недостаточность социальной поддержки, превращаясь в фактор стресса, способна также вызвать развитие депрессии.

Среди реактивных депрессий наиболее часто встречаются следующие три основных типа: депрессивный, тревожно-депрессивный, истеродепрессивный. Реже наблюдаются депрессивно-астенический, депрессивно-ипохондрический, депрессивно-параноидный и другие синдромы. В развитии заболевания можно выделить ряд стадий. При остром внезапном воздействии психической травмы болезнь дебютирует шоковыми или субшоковыми реакциями. В одних случаях отмечается оцепенение, застывание в одной позе, общая заторможенность, мутизм, в других (реже) — состояние психомоторного возбуждения со страхом, больные мечутся, громко кричат, рвут на себе волосы, царапают лицо. Острый шоковый или субшоковый этап сменяется состоянием, напоминающим «эмоциональный паралич». При внешне правильном поведении больные остаются безучастными, отгороженными; они действуют «как автоматы», их ничто не волнует, не трогает; «все глубоко безразлично». Обычно этот этап продолжается два-три дня.

При подостром начале заболевания аффективно-шоковых компонентов, как правило, не наблюдается. Клинические расстройства нарастают более медленно, постепенно и часто сопровождаются тревогой.

В дальнейшем заболевание вступает в стадию выраженной депрессии. Преобладает тоскливый аффект с сосредоточением всех переживаний на обстоятельствах психической травмы. Больные не могут отвлечься от тягостных переживаний постигшего их несчастья, ощущения краха, беспросветности, безвыходности, двигателя заторможены, вялы, медлительны, пассивны. Они долгое время остаются в постели, сидят в застывшей позе, устремив взгляд в одну точку. Нередко высказывают идеи самообвинения, имеющие сверхценный характер. Отмечаются суицидальные мысли и попытки их осуществить. Многие из больных переживают исключительность своего состояния: горя, которое случилось с ними, ни у кого никогда не было, страданий, которые они испытывают, не доводилось знать никому. Депрессия резко усиливается при беседе на психотравмирующую тему, имеет суточные (ухудшение к вечеру) и ситуационные (в том числе психотерапевтические) колебания. В отличие от МДП идеи самообвинения тесно связаны с психотравмирующей ситуацией и составляют основное содержание реактивного комплекса. Больные упрекают себя, например, в том, что не приняли необходимых мер для предотвращения несчастья,



не обеспечили квалифицированной помощи умирающему, не сделали всего возможного для облегчения его страданий, плохо ухаживали за ним. В то же время они довольно легко находят оправдывающие их поведение обстоятельства. Нередко наблюдаются психогенные гипнагогические галлюцинации, содержание которых отражает психическую травму. Депрессивный аффект сопровождается расстройством сна, анорексией, вегетососудистыми нарушениями. Описанный выше клинический вариант депрессии чаще всего наблюдается у циклоидов, конституционально-депрессивных или гипертимных личностей [85, 199].

Довольно часто клиническая картина реактивной депрессии включает в большей или меньшей степени выраженные истерические расстройства. Такой тип аффективных нарушений бывает у психопатических личностей истерического склада (лиц с жаждой признания, демонстративностью поведения, склонностью к различным истерическим стигмам), однако возможен и при иных аномалиях характера.

Истерическая депрессия обычно развивается после короткого периода истерического возбуждения. Клиническая картина отличается особой яркостью симптоматики, часто сочетается с другими истерическими проявлениями — псевдодеменцией, пуэрилизмом, бредоподобными фантазиями. Наблюдаются также истерические «стигмы» в виде парезов, афоний, гипоакузии, блефароспазма и др. Аффект тоски нестойк и неглубок, сочетается с раздражительностью, недовольством, угрюмостью. Психомоторная заторможенность обычно отсутствует. Поведение больных носит печать нарочитости и театральности. Движения и жесты отличаются особой пластичностью, выразительностью, тонкой дифференцированностью. В общении с окружающими отмечается требовательность, претенциозность, стремление вызвать сочувствие. Больные утверждают, что горе других людей ничто по сравнению с их страданиями и что окружающие явно недооценивают их мучительные переживания или даже не догадываются о всем трагизме переживаемой ими ситуации. Довольно характерна лабильность отрицательного эмоционального состояния, связанная с теми или иными воспоминаниями, ситуационными влияниями. Иногда депрессия становится ажитированной, но и в этих случаях мимические, сосудодвигательные, моторные проявления остаются столь же выразительными. Самоупреки, если они бывают, создают впечатление нарочитости и неестественности, обычно отмечается тенденция винить в своих несчастьях не себя, а окружающих, нередко высказываются преувеличенные опасения по поводу своего здоровья.

Истерические депрессии нередко сопровождаются демонстративным желанием обязательно привлечь к себе внимание, стремлением к самоповреждениям (поверхностные порезы, угрозы и попытки покончить с собой). Нередко бывают психогенные галлюцинации — сложные, комплексные, часто разыгрывающиеся в сфере нескольких органов чувств. Иногда, особенно при упоминании о волнующем переживании, у больных возникают кратковременные



состояния психомоторного возбуждения в виде истерического отчаяния, проявляющегося злобно-тоскливым аффектом [220, 253]. Это сопровождается высказываниями по типу патетического монолога, отражающими психотравмирующую ситуацию, агрессией, демонстративными самоповреждениями, истерическими судорогами. Обращает на себя внимание резкое несоответствие между массивностью проявлений истерической депрессии и сравнительно небольшой дезадаптацией больных. При необходимости в служебной или семейной обстановке они могут «переключиться», «взять себя в руки» и справиться со всеми текущими делами.

Тревожные депрессии обычно возникают у тревожно-мнительных или астенических личностей в связи с событиями, угрожающими здоровью, благополучию или служебному положению. Больные целиком поглощены мыслями о грозящем несчастье, боязлив, угнетены, подавлены. Основной симптом заболевания — появление чувства тревоги или страха. Чаще всего они возникают остро, внезапно, реже — медленно, постепенно усиливаясь. Возникнув, это чувство не покидает больного и держится нередко неделями и даже месяцами. Интенсивность его колеблется между чувством легкой тревоги и выраженным страхом, сменяющимся приступами ужаса. Тревожные опасения, преобладающие в клинической картине, могут приобретать окраску фобий, чаще ипохондрического содержания (кардиофобия, канцерофобия и др.), и сочетаются с массивными астено-вегетативными нарушениями. В связи с доминированием чувства тревоги или страха больным трудно сосредоточиться на какой-либо деятельности, отмечается повышенная возбудимость, аффективная неустойчивость. У многих наблюдается затрудненное засыпание, тревожный сон с кошмарными сновидениями, снижение аппетита.

Астенический вариант реактивных состояний встречается относительно редко. Типичными для начального периода формирования реактивного состояния является усиление характерологических особенностей и эмоционального расстройства в виде тревоги и субдепрессии. Тревога быстро нарастает, появляются головная боль, повышенная утомляемость, нарушение сна. В этот период сохраняется понятная связь клинической картины с предшествующей психотравмой. При неразрешенной психотравмирующей ситуации происходит дальнейшее развитие реактивного состояния. Астенические симптомы резко усиливаются, в значительной степени обостряются характерологические особенности. Нарастает физическая слабость, усиливается повышенная утомляемость, развивается выраженное истощение, непереносимость даже незначительных умственных и физических нагрузок. Больные становятся болезненно впечатлительными, капризными, раздражительными, слезливыми, нарастают неуверенность, нерешительность, мнительность, вегетативная лабильность. Трудоспособность снижается, однако больные, хотя и с большим трудом, продолжают работать.

Астено-обсессивный вариант отмечается приблизительно в трети случаев реактивной депрессии [143, 199] и чаще наблюдается



у психастенических личностей. Больным психастенической психопатией бурные аффективные реакции, такие, как при истерической психопатии, не свойственны; нарушения адаптации к происходящим событиям у них обусловлены усилением эмоциональности в форме выраженной тревожной озабоченности, ожиданием неприятностей, склонностью к сомнениям [119, 85]. При декомпенсации состояния тревожность приобретает недифференцированный характер; любое внешнее событие вызывает ее усиление, лишает больного возможности адекватной целенаправленной деятельности. Навязчивые явления (сомнения, опасения, представления, действия, страхи) возникают внезапно и сопровождаются выраженными астеническими состояниями. Фабула навязчивостей обычно полиморфна и часто не включает психотравмирующий фактор [143]. В клинической картине преобладает страх и опасения за свое здоровье, этому сопутствует тахикардия, аритмия, одышка, расстройство аппетита, нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта, гипергидроз, лабильность артериального давления. Интенсивность проявления навязчивостей непостоянна, колеблется в течение суток.

При астено-ипохондрическом варианте реактивных состояний кроме астении отмечаются разнообразные тягостные ощущения в теле с ипохондрической фиксацией на них внимания больного и убежденностью в наличии тяжелой болезни. При этом значительно усиливаются тревожность и подавленность, происходит заострение характерологических особенностей личности. Появление страхов и опасений за свое здоровье при астено-обсессивном синдроме сближает его с астено-ипохондрическим синдромом, однако доминирующим в клинической картине первого остаются не неправильно оцениваемые ощущения, а фобические явления.

Не всегда можно провести четкое разграничение между реактивной (психогенной) и невротической депрессией. Обе они вызываются психической травмой, в первом случае кратковременным, но остро переживаемым потрясением, во втором — обычно длительной психотравмирующей ситуацией. Б. Д. Карвасарский [97] понимает под неврозом психогенное (как правило, конфликтогенное) нервно-психическое расстройство, которое возникает в результате нарушения особо значимых жизненных отношений человека, и проявляется в специфических клинических феноменах при отсутствии психотических явлений. А. М. Вейн [55] также подчеркивает, что невроз — психогенное заболевание, возникающее на фоне особенностей личности и недостаточности психической защиты с формированием невротического конфликта, которое проявляется функциональными нарушениями в эмоциональной, вегетативной и соматической сферах.

При невротической депрессии (депрессивном неврозе) на передний план выступает пониженное настроение, которое сочетается с теми или иными неврастеническими симптомами. По данным А. М. Свядоща [164], Б. Д. Карвасарского [97] и других авторов, невротическая депрессия чаще всего возникает у лиц, неуверенных



в себе, нерешительных, трудно приспособляющихся к новым жизненным условиям, а также у лиц с гипотимной акцентуацией характера. Заболевание является реакцией на длительную психотравмирующую ситуацию, неразрешимую для данной личности. Первоначально возникает адекватная кратковременная реакция, однако в дальнейшем постоянно существующая психотравматизирующая ситуация способствует постепенному развитию невротического синдрома.

Симптоматика невротической депрессии отражает явления психотравмы, основным компонентом ее структуры является сниженный фон настроения, не достигающий, однако, до степени выраженного депрессивного аффекта. Обычно отмечается подавленное настроение, ощущение грусти, слезливость. Сниженное настроение (уныние) сочетается со значительной эмоциональной лабильностью, нередко с астенией, легкой тревогой, ухудшением аппетита и бессонницей. Пессимистическое отношение больного носит не генерализованный характер, а ограничено лишь зоной конфликтной ситуации. Больной понимает связь своего состояния с переживаемыми психотравмирующими моментами, стремится к изменению ситуации. Закономерные суточные колебания настроения отсутствуют, хотя иногда к вечеру под влиянием утомления ухудшается и настроение. Отсутствуют психическая и моторная заторможенность, идеи самообвинения, суицидальные тенденции. Характерны идеи несправедливого отношения к себе, жалобы на свою судьбу. Больные часто отмечают плохое самочувствие, слабость, быструю утомляемость, не всегда объективно подтверждаемую, вегетативные нарушения в виде расстройства сна (трудности засыпания и реже — частые пробуждения), иногда неприятные ощущения в области сердца по утрам, снижение аппетита. Пониженное настроение хотя и доминирует в клинической картине невротической депрессии в течение нескольких дней и недель, однако не является стойким и не исключает адекватных реакций радости или оживления под влиянием приятного сообщения.

При всем разнообразии описанных выше клинических форм реактивных состояний исход их, как правило, однотипен. В большинстве случаев психогенная депрессия оставляет после себя преходящие явления постреактивной астении, подобные постинфекционной психической слабости. Повторные реактивные состояния и рецидивы развиваются через определенный промежуток времени после предыдущего в связи с новыми или повторными психотравматическими явлениями или возобновляются через короткий срок после выздоровления при прежней травмирующей ситуации. Психопатологическая симптоматика повторных реактивных состояний и рецидивов аналогична первому эпизоду реактивной депрессии или оказывается как бы более глубокой стадией течения одного и того же реактивного психоза.

Следует отметить, что основой рецидивов и повторных реактивных состояний может быть также «следовое последствие» перенесенного реактивного психоза [124, 229]. Представление о том,



что психогенные реакции характеризуются тремя критериями: совпадением во времени начала заболевания с психической травмой, отражением содержания психической травмы в клинической картине психогенной реакции и зависимостью течения психогенной реакции от исчезновения психогенно-травмирующей ситуации — носит относительный характер в связи с большим значением следовых влияний для возникновения, содержания и течения психогенных реакций.

Непосредственная связь возникновения психогенной реакции с влиянием психической травмы, совпадающей по времени с началом заболевания, наблюдается главным образом при воздействии острой и массивной психической травмы. Однако в случаях психических травм «медленного накопления», когда постепенно действующие и нерезко выраженные психотравмы следуют друг за другом, психогенная реакция может возникать, казалось бы, без всякого внешнего повода, что может привести к ошибочной диагностике развившегося заболевания. Формирование клинической картины реактивного состояния в этих случаях может быть обусловлено незначительными, почти неуловимыми ситуационными раздражителями, оживляющими следы психогенно-травматического прошлого. Причем в структуре психогенной реакции в этих случаях находят отражение не только следы прежних психических травм, но и вся история жизни больного, содержание его памяти и характерологические особенности личности. Это делает относительным критерий отражения в клинической картине психогенной реакции содержания психотравмы, так как следовые влияния прошлого могут его извратить. Следовательно, психическая травма опосредуется личностью, в формировании которой участвует множество разнообразных влияний прошлого. Именно поэтому в ряде случаев одна и та же психическая травма в тождественных условиях у одних лиц не вызывает заметной реакции, а у других приводит к развитию реактивных психозов.

При дифференциации депрессивной фазы МДП и реактивной депрессии следует учитывать, что последняя возникает, как правило, в связи с психотравмой и является реакцией, собственно говоря, не на само психотравматизирующее воздействие как таковое, а на значение его для личности больного. Возникновение определенного комплекса сверхценных идей в связи с психотравматизирующей ситуацией (мысли о своей неминуемой гибели при катастрофах, общественном позоре, потере любимого человека, материальном ущербе, тяжелой соматической болезни и др.) и детерминирует появление отрицательного аффекта тревоги, страха, тоски, грусти, и др. Именно субъективная оценка значимости произошедшего или происходящего для настоящего и будущего больного, его родственников, интересов и работы, которая зависит от характерологических особенностей личности, жизненного опыта и взглядов, социального окружения, следов сходных психотравматизирующих воздействий в прошлом, наличия дополнительных истощающих факторов (соматогенных и психогенных) и определяет,



по нашему мнению, психопатологическую картину реактивной депрессии в каждом отдельном случае. Этим объясняются, хотя и относительная, но в общем понятная связь (временная и психологическая) между психотравмой и симптоматикой реактивного состояния, наступление выздоровления после исчезновения или снижения актуальности и значимости психотравматизирующего момента.

Таким образом, в отличие от МДП при психогенной депрессии отмечается полная сосредоточенность всех мыслей и переживаний на психотравме, обстоятельствах ее возникновения и значимости для больного. Довольно характерным, особенно при неглубокой депрессии, является также непостоянство, лабильность состояния в зависимости от ситуационных влияний или психотерапевтических внушений. В одних случаях могут наблюдаться тревога, приступы острого страха, явления аффективного напряжения, двигательного беспокойства с чрезмерной жестикуляцией в сочетании с раздражительным недовольством, стремлением оправдать себя (больной — «жертва» психотравматических обстоятельств), повышенной чувствительностью, обидчивостью, демонстративностью мимики, жестов, поз, конверсионными явлениями. В других случаях отмечаются нерезко выраженный аффект тоски, уныние, апатия, усталость, подавленность с повышенной утомляемостью, малоподвижность, гиперестезия, ипохондричность, нарушения сна с тягостными сновидениями.

При циркулярной депрессии, как указывалось выше, аффективные нарушения носят витальный характер, у больных отмечаются довольно характерные нарушения биологических ритмов, явления меланхолической деперсонализации и дереализации, ситуационная «автономность» депрессивной симптоматики, разная степень выраженности психомоторной заторможенности (а не повышенная утомляемость и истощаемость), типичные соматовегетативные расстройства, которые не имеют характера конверсионной реакции. Об эндогенной депрессии свидетельствует также наличие депрессивных состояний или, наоборот, периодов патологически приподнятого настроения в прошлом у больных или их родственников.

Диагностика иногда затрудняется, когда циркулярная депрессия протекает в виде скрытой, «маскированной» клинической формы. При этом, как указывалось, жалобы на тоску могут отсутствовать, часто отмечается лишь снижение работоспособности, неуверенность, вялость, тревожность, ипохондрическая фиксация внимания на нередко возникающих многочисленных висцеровегетативных нарушениях. Такая картина депрессии может иногда трактоваться как невротическая.

Для невротоподобной формы циркулярной депрессии характерны фазное течение; obsessивные явления, алгические, сенестопатические, вегетососудистые и другие нарушения; ипохондрическая трактовка переживаемых ощущений появляется в течение депрессивной фазы МДП и оканчиваются вместе с ней. Характерна определенная динамика развития навязчивых явлений по мере углуб-



ления депрессивного состояния. Вначале возникает неуверенность и навязчивые сомнения в своих силах, затем навязчивые сомнения в правильности своих действий, решений, позже — навязчивые суицидальные мысли. Кроме того, нередко наблюдаются и другие навязчивые сомнения, влечения, представления, воспоминания и страхи, в частности боязнь высоты, уличного транспорта, острых предметов как возможных способов самоубийства. При навязчивых опасениях за свое здоровье невротоподобная форма депрессии смыкается с ипохондрической. Как правило, обсессивные явления носят образный характер и возникают при относительно небольшой глубине депрессии.

В отличие от циркулярной при невротической депрессии, как правило, не бывает выраженной тоски, особенно с витальным оттенком, не характерны также идеи виновности, самоуничтожения, меланхолическая деперсонализация, суточные колебания настроения (улучшение к вечеру), появление запоров, аменореи, сухости языка и др.

Определенную помощь в диагностике могут оказать критерии, предложенные Бруле [265], а также Ливенсоном с соавт. [322]. К симптомам эндогенной депрессии Бруле относит следующие: грубую дезорганизацию личности с отрывом от реального мира; часто неожиданное и беспричинное возникновение психотического состояния; наличие анозогнозии; желание смерти как наиболее патогномоничный симптом, который не всегда выражен, но всегда может быть обнаружен; бредовые идеи самоуничтожения, виновности и др.; наследственная отягощенность аффективными нарушениями; маниакальные выражи в анамнезе больного; положительный эффект от применения электрошоковой терапии; рецидивирующее течение.

Для невротической депрессии характерны: сохранность основных качеств личности; психогенное, психологически понятное возникновение и течение заболевания; нозогнозия; амбивалентное отношение к суицидальным мыслям; наличие в динамике развития клинической картины фобий, обсессивных и иногда выраженных истерических расстройств.

В то же время следует подчеркнуть, что перечисленные признаки не имеют абсолютного дифференциально-диагностического значения. При некоторых формах течения болезни отдельные симптомы могут встречаться в клинической картине противоположных видов депрессий.

Ливенсон с соавт. [322] полагают, что об эндогенной депрессии свидетельствуют: отсутствие реакции на изменение ситуации; потеря интереса к жизни; заторможенность; ощущение неспособности действовать; оценка себя как ленивого; ощущение бесполезности своего существования и бессилия; осознание депрессии как чего-то, качественно отличного от обыкновенного горя.

К группе симптомов реактивной депрессии авторы относят: ощущение, что больной доставляет хлопоты окружающим; начало заболевания со стресса; объяснение своего плохого самочувствия



семейными и служебными неприятностями; озабоченность благополучием семьи и друзей; ощущение «конца жизненного пути»; жалость к себе. В ряде случаев некоторые эндогенные и реактивные признаки могут встречаться у одного и того же больного.

Важным диагностическим критерием для отграничения циркулярной депрессии от невротической является, как отмечалось выше, реакция на транквилизаторы и антидепрессанты [164, 4, 138]. Первые значительно смягчают течение невротической депрессии и мало влияют на эндогенную, вторые, наоборот, уже через одну-две недели оказывают заметное влияние на эндогенную депрессию и незначительное — на невротическую. Лишь амитриптилин (за счет ослабления чувства тревоги) может оказывать эффект и в случае невроза [164]. Положительное действие антидепрессантов свидетельствует об участии эндогенных компонентов в картине болезни.

В ряде случаев возникает необходимость дифференциации циркулярной и соматогенной депрессий, т. е. аффективных нарушений эндогенной и экзогенно-соматической природы. В основе этиологии и патогенеза *соматогенных психозов* (см. гл. 5) лежит большое разнообразие факторов, что затрудняет правильную интерпретацию и классификацию психических расстройств. В меньшей степени, по-видимому, это относится к соматогенной депрессии, поскольку ее возникновение свидетельствует о вовлечении в патологический процесс независимо от этиологии психоза лимбико-гипоталамо-ретикулярных механизмов головного мозга, интегрирующих эмоциональные реакции.

При установлении диагноза соматогенного психоза следует пользоваться диагностическими критериями, предложенными Шнайдером [353]: наличие отчетливой симптоматики соматического заболевания; существование очевидной связи во времени между соматическими и психическими расстройствами; параллелизм течения психических и соматических нарушений; существование «экзогенной» или «органической» симптоматики (наиболее отчетливый критерий). Нетрудно заметить сходство тетрады критериев Шнайдера с триадой Ясперса.

Килгольд [307, 103] в своей нозологической классификации депрессивных состояний выделяет два варианта соматогенной депрессии — симптоматическую и органическую. Симптоматическая депрессивная реакция чаще возникает в связи с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и других систем организма. Характер и выраженность соматореактивного состояния в основном определяется тяжестью и длительностью соматического заболевания и личностными особенностями больных, а также, безусловно, степенью физического и психического их истощения. Наряду с более или менее выраженными явлениями астении у больных в легких случаях отмечается сниженное настроение в сочетании с раздражительностью, несдержанностью, сенситивностью, раздражительной слабостью; тревожные опасения, иногда страх, ипохондричность, навязчивость, а также разнообразные вегетативно-сосудистые расстройства (шум и звон в ушах, го-



ловные боли, потемнение в глазах, головокружение, ощущение жара или холода, прилива к голове).

М. В. Коркина и соавт.<sup>1</sup> подчеркивают следующие принципиальные закономерности формирования депрессивной симптоматики при соматических заболеваниях: 1) депрессивные расстройства у соматических больных имеются почти постоянно и входят в структуру ведущего при соматической патологии астенического синдрома; 2) собственно депрессивный синдром развивается только на определенных этапах болезни, преимущественно в виде атипичной (за счет соматогенных воздействий) реактивной депрессии, чаще при наличии характерологических сдвигов; 3) в условиях сложного переплетения соматогенных, психогенных и личностных факторов в генезе депрессивной симптоматики удельный вес каждого из них значительно колеблется в зависимости от характера и этапа соматического заболевания. Вопрос о возможности развития собственно соматогенной депрессии, т. е. синдромологически очерченного депрессивного состояния, обусловленного именно соматогенными факторами, представляется дискутабельным, поскольку не получает достаточного клинического подтверждения.

Астенические и невротоподобные симптомы появляются и удерживаются в связи с соматическим заболеванием, постепенно исчезают по мере выздоровления от него, в некоторых случаях могут переходить в невротическое развитие личности. Наряду с трезвым, естественным отношением к соматической болезни, стремлением во всем содействовать успеху ее лечения, могут, по данным А. Е. Личко и Н. Я. Иванова [125], наблюдаться следующие типы личностных реакций.

**Тревожно-депрессивный.** Отмечается непрерывное беспокойство, тревожное отношение к болезни, опасение возможных осложнений. Сомнения в эффективности лечения сочетаются с непрерывным поиском новых способов лечения, а также с поиском «авторитетных мнений». Больные интересуются объективными данными о болезни (результаты анализов, заключения специалистов и др.), менее значимы для них субъективные ощущения.

**Меланхолический.** Удрученность болезнью, неверие в выздоровление или улучшение состояния; эффективность лечения сопровождаются пессимистическим взглядом на окружающее и выражены депрессивными высказываниями, вплоть до суицидальных мыслей. Особого интереса к обследованию и лечению эти больные не проявляют, они заранее убеждены в плохих результатах. Не верят они и благоприятным объективным данным.

**Обсессивно-фобический.** При этом варианте тревожная мнительность больше касается не реальных, а вероятных, и даже маловероятных осложнений болезни, неудачи лечения, а также возможных (но малореальных) жизненных невзгод, связанных с бо-

<sup>1</sup> Коркина М. В., Цивилько М. А., Марилов В. Н. и др. К вопросу о депрессивных состояниях при соматических заболеваниях.— В кн.: Материалы Сов.-финлянд. симп. по пробл. депрессий. М., 1983, с. 43—48.



лезную, — неудач в работе, семейной жизни. Воображаемые опасности больных волнуют больше, чем реальные. Лечебные процедуры, прием лекарств могут превращаться в навязчивые ритуалы.

**Ипохондрический.** Сосредоточенность на субъективных болезненных и иных неприятных переживаниях и ощущениях ведет к преувеличению действительных и выискиванию несуществующих болезней. Преувеличивается также побочное действие лекарств. Больные ищут слушателей для излияния жалоб, укоряют близких в том, что их считают симулянтами. Желание лечиться сочетается у них с неверием в успех, требования тщательных обследований — с боязнью вреда диагностических процедур.

**Неврастенический.** Для больных характерны вспышки раздражения при болях, страданиях, неудачах в лечении. Раздражение обычно изливается на первого встречного и нередко завершается последующим раскаянием, извинениями за несдержанность и беспокойство, иногда слезами. Непереносимость малейших болевых ощущений у больных сочетается с нетерпеливостью и неспособностью ждать облегчения.

**Дисфорический.** Больных этой группы отличают мрачно-озлобленное настроение, постоянно угрюмый вид. С завистью и даже с ненавистью относятся они к здоровым. Для них характерны склонность к вспышкам крайней озлобленности, винить в своей болезни других. Требуя особого внимания к себе, скрупулезного выполнения назначений, они в то же время подозрительно относятся к новым назначениям и процедурам. Деспотичны по отношению к близким, мотивируя это болезнью; требуют во всем угождать.

**Эйфорический.** Патологически повышенное настроение этих больных ведет к пренебрежительному, легкомысленному отношению их к болезни и лечению, при этом часто необоснованно надеются на то, что «само все обойдется». Характерно для них также стремление «получать от жизни все удовольствия», что приводит нередко к нарушению режима, даже если это немедленно пагубно сказывается на течении болезни.

**Анозогнозический.** Для этих больных характерно активное отбрасывание мысли о болезни, о ее возможных последствиях. Проявления болезни легко приписываются случайным обстоятельствам или другим несерьезным заболеваниям. Больные отказываются от обследования и лечения, стремясь обойтись своими средствами.

**Апатический.** Этот тип характеризуется полным безразличием больных к своей судьбе, исходу болезни, результатам лечения и пассивным подчинением процедурам и лечению, когда к этому настойчиво побуждают со стороны. У них утрачивается интерес к жизни, ко всему, что раньше их волновало.

**Эргопатический.** Несмотря на болезнь, недомогания или даже страдания, больные этой группы стараются во что бы то ни стало продолжать работу, отдавая ей все время. Соглашаются лечиться или проходить обследование только потому, что это оставляет возможность для продолжения работы.



**Сенситивный.** Больные чрезмерно обзабочены возможностью неблагоприятного впечатления, которые могут произвести сведения о болезни, обнаруженной у них, на окружающих. Опасения, что окружающие станут избегать их, считать неполноценными, относиться с пренебрежением, распускать о них неблагоприятные слухи, сопровождаются боязнью стать обузой для близких из-за своей болезни и поэтому вызвать у них неблагоприятное отношение к себе.

**Эгоцентрический.** Страдания и недомогания больными этой группы подчеркиваются перед окружающими и при встрече с близкими, чтобы полностью завладеть их вниманием и сочувствием. Больные требуют исключительного внимания и особой заботы, все должны заниматься только ими. Все разговоры они быстро переводят на себя и на свою болезнь. Всегда стремятся показать другим свое особое положение, исключительное внимание, которым они пользуются.

**Паранойяльный.** Уверенность, что болезнь есть результат чьего-то злого умысла, у больных этой группы дополняется крайней подозрительностью к назначению лекарств и процедур. Возможные осложнения или побочные действия лекарств они склонны приписывать халатности или злонамеренности врачей и персонала, которых нередко обвиняют в недостаточной квалификации и пренебрежении к своим обязанностям.

Представленные выше типы реакций на соматическую болезнь отражают относительно легкую степень соматогении. При более тяжелых соматореактивных состояниях на их основе формируется весьма широкий спектр психопатологических синдромов, таких как тревожно-депрессивный, тревожно-ипохондрический, астено-депрессивный, астено-ипохондрический, обсессивно-фобический, апатический, дисфорический, эйфорический, параноидный и др.

Существенное влияние на формирование и структуру депрессии, в том числе на продолжительность и интенсивность депрессивных переживаний, оказывает помимо личностных особенностей больного, информационной значимости (предполагаемой опасности) соматического заболевания и реально вызванных им нарушений в деятельности центральной нервной системы и всего организма возрастной фактор. В детско-юношеском возрасте, по данным М. В. Коркиной и сотрудников, довольно характерно преобладание явлений негативизма, примитивности форм реакций. Для взрослых больных типична стойкость и длительность депрессии с тенденцией к игнорированию болезни, отказ от лечения и нарушение режима, что в ряде случаев может приводить к летальному исходу. После 45—50 лет наблюдается сходство клинической картины соматогенной депрессии с инволюционной в виде преобладания тревожных состояний. Отличительной особенностью соматогенной депрессии этого периода является ее нестойкость при эффективности терапии основного заболевания со сравнительно хорошей адаптацией больных и к проявлению соматической болезни, и к специфике ее лечения.



Аффективные расстройства наряду с другими психопатологическими проявлениями, прежде всего с разными формами нарушения сознания, нередко возникают при интоксикациях, токсикоманиях, инфекционно-органических поражениях мозга, эндокринных заболеваниях и др.

Определенное дифференциально-диагностическое значение имеют депрессивные состояния при протрагированных симптоматических психозах. В одних случаях они сопровождаются идеаторной и моторной заторможенностью (имеют сходство с фазой циркулярного психоза, но отличаются от нее отсутствием типичных суточных колебаний настроения, астенией, слезливостью). В других случаях депрессия напоминает картину инволюционной меланхолии: больные возбуждены, ажитированы, тревожны, часто наблюдаются вербигерации. Однако выраженные истощаемость, астения, слезливость, гиперестезия, которые усиливаются во второй половине дня с возможным появлением в вечернее и ночное время отдельных делириозных эпизодов, отличают депрессию при симптоматических психозах от инволюционной меланхолии [76, 212, 157, 48, 10, 227, 250 и др.]. Депрессия может смениться депрессивно-параноидным состоянием, что является признаком прогрессивности соматического заболевания [212]. После окончания психоза наблюдается эмоционально-гиперестетическая слабость с повышенной истощаемостью, крайней лабильностью аффекта, чувствительностью к внешним раздражителям. В некоторых случаях после протрагированных симптоматических психозов отмечаются органические изменения личности, выраженные в той или иной степени (психопатоподобные изменения, иногда психоорганический синдром).

Значительно труднее диагностировать так называемую *органическую депрессию* [103] как результат определенного деструктивного процесса в мозге, которая иногда по течению и клинике весьма напоминает периодическую депрессию в рамках МДП [189, 20, 118, 242, 39, 81, 83 и др.].

Психотические формы эмоциональной патологии при избирательном поражении у больных только правого или левого полушария могут выражаться в пароксизмальных или непароксизмальных (хотя и преходящих) депрессивных, гипоманиакальных и подобных им состояниях. При поражении височной доли левого (доминантного) полушария в результате опухолевого, травматического, нейроинфекционного, сосудистого процесса психотические депрессии носят длительный и стабильный характер, часто с суицидами. В одних случаях у больных наблюдается лишь тревожная боязливость, временами возникают приступы безотчетной тревоги и страха в сочетании с резкой раздражительностью. В других случаях наблюдается выраженное тревожно-ажитированное состояние с высоким аффективным напряжением, растерянностью, двигательным беспокойством, нетерпеливостью, иногда с бредом. При правостороннем височном поражении чаще наблюдаются кратковременные аффективные пароксизмы фазнообразного характера (в отличие от левополушарной патологии, при которой



аффективные сдвиги всегда характеризуются направленностью в сторону развития тревоги, страха, ужаса).

Довольно характерным является возникновение при очаге в правой височной области аффективных пароксизмов с острым чувством тревоги, страха и тоски, ощущением надвигающегося несчастья или в виде сложного преходящего переживания мертвенности, безжизненности, неподвижности окружающего мира, внезапной утраты собственных ощущений с исчезновением эмоциональной дифференцированности восприятия объектов. Аффективные пароксизмы сочетаются с многообразными висцеровегетативными изменениями и нередко с галлюцинациями неприятного, тягостного характера.

В ряде случаев при правополушарной патологии (обычно при задне-височно-теменно-затылочных поражениях) для возникающих пароксизмов характерным является не ужас, не страх и не тоска, а своеобразное измененное эмоциональное состояние, которое больные квалифицируют как «неприятное» [39]. Для него прежде всего довольно типичным является возникновение разных феноменов дереализации и деперсонализации. Реальный мир изменяется так, что становится тягостным, неестественным, безжизненным. Блекнут краски, лица становятся грубыми и «несуразными», в них появляется что-то «отталкивающее», люди кажутся «автоматами», «фарфоровыми статуэтками», «марионетками», как бы лишенными индивидуальных черт, прежде всего эмоциональных. Сами больные воспринимают себя отчужденными, будто отделенными от внешнего мира, неспособными к взаимодействию с ним, посторонними по отношению к нему. Некоторые больные испытывают при этих состояниях ощущение благодности, экстаза, чувство приятного опьянения. Иногда в одном и том же пароксизме больные различают фазную смену неприятных и приятных эмоциональных сдвигов. В относительно редких случаях и только при поражениях правого полушария, по данным Н. Н. Брагиной и Т. А. Доброхотовой [39, 82, 83], наблюдаются психозы с чередованием депрессивного и гипоманиакального состояния, напоминающие МДП.

Таким образом, при поражении левого (доминантного) и правого (недоминантного) полушарий соотношения пароксизмальных и непароксизмальных аффективных нарушений различны. При первом варианте преобладают непароксизмальные нарушения в виде длительных тревожно-депрессивных состояний (ажитированной депрессии и депрессивно-бредовых синдромов). Пароксизмальные же переживания тревоги, страха, растерянности, непонятного внутреннего беспокойства менее очерчены, обычно провоцируются внешними факторами. Кроме того, могут наблюдаться расстройства речи и основанных на ней психических процессов. При патологии правого полушария четко выступает склонность к пароксизмальному возникновению сложного сочетания отрицательных аффектов (страха, тоски, ужаса) наряду с явлениями дереализации и деперсонализации. Длительные психотического характера депрес-



сии отмечаются редко, однако весьма напоминают эндогенную депрессию с аффектом тоски и психомоторной заторможенностью и могут чередоваться с маниакальными состояниями. Иначе говоря, психотические депрессии при левополушарных поражениях могут напоминать монополярную, а при правополушарных поражениях — биполярную форму течения МДП.

Важно отметить, что в реализации эмоционально-аффективных расстройств, возникающих в связи с поражением височных долей, необходимым условием является сохранность лобных долей. При поражении лобных долей развиваются и доминируют симптомы изменения и распада личности с нивелированием «височных» эмоциональных нарушений [39]. При поражении височных долей депрессивные больные нередко жалуются на головную боль, головокружение, боли в сердце, нарушения желудочно-кишечного тракта, расстройства сна. Самочувствие больных ухудшается к вечеру.

При диэнцефальных нарушениях (в результате нейроинфекции, интоксикации, черепно-мозговых травм и др.) эмоциональные расстройства в виде аффективной лабильности и депрессии разной глубины наблюдаются чаще всего в рамках неврозоподобного синдрома (псевдоневрастении, различных истероидных явлений, ипохондрии и навязчивости) на фоне весьма выраженной астении, вегетососудистых, обменных и эндокринных нарушений [54]. Проявления астении в виде повышенной утомляемости и истощаемости, снижение способности к продолжительному физическому и умственному напряжению сопровождаются ухудшением настроения и пессимистической настроенностью, ипохондрической фиксацией внимания на соматовегетативных расстройствах диэнцефального характера. Среди последних наиболее часто встречаются головные боли, тяжесть в голове, головокружения, расстройства менструального цикла, снижение либидо, артериальная гипертензия, нарушения жирового обмена, снижение аппетита (вплоть до полного отвращения к пище), булимия, отсутствие чувства насыщения, жажда, субфебрилитет, расстройства сна, снижение памяти и др. Астения усиливается при малейшей физической нагрузке, не исчезает при длительном отдыхе и отсутствии истощающих факторов. В тяжелых случаях развивается аспонтанность, пассивность, апатия, снижается критическое отношение к своему состоянию.

У больных могут наблюдаться также резкие колебания настроения в виде коротких (около суток) и быстро сменяющих друг друга фаз мании и депрессии. Чаще отмечается постоянно сниженное настроение с пароксизмами немотивированного страха. Псевдоневротические и эмоциональные нарушения усиливаются перед и в период диэнцефальных кризов (симпатико-адреналовых, вагоинсулярных или смешанных), нередко входят в виде истероидных проявлений в их структуру.

Больные с диэнцефальной патологией весьма чувствительны к психогенным влияниям. Нередко навязчивый страх внезапной смерти в связи с возможным очередным приступом на улице или в



транспорте вынуждают больных оставлять работу и проводить время дома поблизости от телефона, что часто является дополнительной причиной развития депрессии. Дизэнцефальные нарушения отмечаются преимущественно у женщин и чаще всего в возрасте 20—40 лет.

Среди соматогений в позднем возрасте (обычно в 45—65 лет) наибольшее дифференциально-диагностическое значение имеет атеросклеротическая депрессия. Возникновению депрессивного состояния, как правило, предшествует в течение трех—пяти лет развитие хронической церебральной недостаточности, проявлением которой является астения, головные боли, шум в ушах, головокружения, обмороки, расстройства сна, некоторая замедленность психических процессов, снижение памяти. На фоне выраженной астении (которая усиливается во второй половине дня) с повышенной физической и умственной утомляемостью, мнестическими расстройствами и снижением адаптационных возможностей организма у больных появляются, часто по незначительному поводу, довольно быстрые и выраженные колебания настроения от депрессии со слезливостью или раздражительностью к благодушию, эйфории. Фиксация внимания на соматических ощущениях, иногда проявляющихся также в виде сенестопатий, нередко приобретает характер сверхценных ипохондрических переживаний и сопровождается вначале тревожными опасениями, а затем выраженным чувством тревоги и страха за свое здоровье. В дальнейшем атеросклеротическая депрессия протекает чаще всего в форме депрессивно-ипохондрического, астено-депрессивного или тревожно-депрессивного синдрома. Характерны довольно значительные колебания глубины депрессии, сопровождающиеся слабодушием, слезливостью или капризной раздражительностью, гневливостью, злостью, так же как и «мерцание» всей церебрально-неврологической симптоматики, зависящей от психогенно-ситуационных влияний и нарушений циркуляции крови в мозге с нарастающим интеллектуально-мнестическим снижением.

При выраженной депрессии наблюдается аффект тоски в сочетании с тревогой, нередко приступы немотивированного страха. Иногда бывают состояния тревожного возбуждения, достигающего временами до ажитации. Могут присоединиться зрительные и слуховые галлюцинации, сумеречные затемнения сознания, бредовые идеи. Состояние больных ухудшается к вечеру. Начавшись, как правило, довольно остро, атеросклеротическая депрессия продолжается от нескольких недель до нескольких месяцев. Выход из депрессии очень медленный с повторными обострениями в течение ряда лет.



## ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

### НАСЛЕДСТВЕННАЯ ОТЯГОЩЕННОСТЬ

Депрессивные состояния в зависимости от генеза распределяются, как отмечалось выше, на эндогенные, психогенные и соматогенные. Иначе говоря, депрессия может возникать в результате воздействия на центральную нервную систему раздражителей внешней и внутренней среды, а также при определенной наследственно обусловленной ее недостаточности.

Маниакально-депрессивный психоз представляет собой эндогенное заболевание, в возникновении которого еще со времен Крепелина большое значение придается наследственному фактору. В результате многочисленных клинико-генеалогических исследований установлено, что среди родственников больных МДП происходит накопление случаев аффективной патологии. Согласно данным Вайтбрехта [42] и В. П. Эфроимсона [251], почти 2/3 всех больных МДП отягощены этим же заболеванием. Особенно большая наследственная отягощенность (70—80 %) выявлена у больных с биполярным течением психоза.

Генеалогический метод изучения наследственной отягощенности основан на информации о здоровье родственников больного (пробанда) по материнской и отцовской линии в ряду поколений или потомков пробанда в нескольких поколениях. В результате таких исследований многими авторами была установлена доминантность передачи наследственного предрасположения к эндогенным аффективным психозам. При этом подчеркивается, что заболевание встречается у лиц обоего пола, в том числе и у сибсов (братьев и сестер пробанда), во всех поколениях родословной. Так, согласно результатам исследований ряда авторов [314, 304], если болен один из родителей, то заболевают от 24 до 35 % детей, а если оба родителя — то 66,7 %. Среди родственников пробанда аффективные психозы встречаются: у родителей — в 24 %, у сибсов — в 23—24 % случаев. Многие авторы обратили внимание, что у лиц с монополярной депрессией наследственная отягощенность ниже, чем у больных с биполярным течением МДП. Она отмечена у 1/3 детей пробандов с биполярным течением и у 1/4 детей лиц с монополярным течением. Что касается возникающих аффективных нарушений, то, по некоторым данным [358], у родственников они носят такой же характер, как и у пробандов с соответствующим типом течения МДП.



Таким образом, многочисленные данные литературы свидетельствуют о высокой наследственной отягощенности лиц, страдающих МДП. Риск заболеть аффективным психозом, согласно результатам исследований Смералди и соавт. [358], у родственников больных моно- и биполярной депрессией в 20—30 раз выше, чем для общей популяции.

Для анализа роли и взаимоотношения генетических и средовых факторов в возникновении аффективных психозов существенное значение имеют результаты исследований одно- и двуяйцевых близнецов, которые проводятся достаточно интенсивно с 1928 г. Как известно, сущность близнецового метода заключается в том, что генотип монозиготных близнецов идентичен, а генотип дизиготных близнецов имеет не большее сходство, чем у сиблингов, т. е. в среднем 50 % идентичных генов.

Несмотря на некоторые количественные различия данных разных авторов, довольно убедительно показано, что конкордантность (совпадение в возникновении одной болезни) по аффективным психозам у монозиготных близнецов в три-четыре раза выше, чем у дизиготных. Например, В. П. Эфроимсон [251] отмечает конкордантность соответственно в 73 и 15 % случаев (в среднем). Мендлевич [331] подчеркивает возможность колебаний конкордантности в первом случае в пределах 50—92,5 %. Среди 12 пар монозиготных близнецов, разлученных в детстве и воспитанных отдельно, 8 пар (66 %) оказались, по его данным, конкордантными по аффективной болезни. В. Ф. Десятников и Т. Т. Сорокина [79], обобщив данные ряда исследователей, указывают, что конкордантность монозиготных близнецов составляет в среднем 69 %, дизиготных — 13 %.

Подавляющее число современных исследователей подтверждают существование генетического различия между шизофренией и аффективными психозами [365, 356, 371, 331, 379, 245 и др.]. В частности, риск заболевания шизофренией в семьях больных МДП такой же, как и в общей популяции, а риск заболевания МДП в семьях больных шизофренией очень низок. Наибольший риск заболеть шизофренией (8 % случаев) выявлен среди родственников пробандов, страдающих шизоаффективным психозом [356]. Ни один исследователь не наблюдал, кроме того, монозиготных пар, в которых один из близнецов был бы болен шизофренией, а другой — МДП. Наконец, дети родителей, из которых один болен шизофренией, а другой — МДП, никогда не болеют шизоаффективными психозами.

Со времен Крепелина МДП по типу течения разделяется на монополярную и биполярную формы. В последние десятилетия появились сторонники нозологической самостоятельности этих двух форм [320, 338, 10, 149 и др.]. Основанием для такого выделения явились некоторые различия в клинике, наследственной отягощенности, а также в возрасте, в котором дебютирует психоз. Как отмечалось, при биполярной форме МДП заболевание начинается относительно раньше, депрессивные приступы проходят в виде ме-



ланхолических состояний и частота их возникновения больше, нет существенной разницы в распределении по полу, отмечается большая наследственная отягощенность. При монополярном течении психоз начинается в более позднем возрасте, приступы протекают в виде тревожно-депрессивных состояний и частота их возникновения меньше, среди больных преобладают женщины (в 2,5—3 раза), отмечается меньшая наследственная отягощенность.

И. А. Полищук и Л. А. Булахова [149] подчеркивают, что периодическая депрессия принципиально отличается от циркулярных форм не только по психопатологии, но и по конституциональным и преморбидным особенностям личности больных, а также по наличию у них выраженных астенических явлений и изменений энергетического обмена в период приступа по типу гипознергизма, сходного с гипознергизмом при шизофрении. Однако данные литературы последних лет, а также результаты наших исследований [34] не подтвердили эту гипотезу. Как оказалось, генетические различия между указанными двумя формами МДП носят не качественный, а лишь количественный характер. Иными словами, монополярная и биполярные формы МДП генетически едины [287, 373, 254, 288 и др.]. Клинико-катамнестические исследования (срок наблюдения 30 лет и более) также показали, что разделение МДП на моно- и биполярную формы в значительной мере условно. На отдаленных этапах аффективных психозов, протекающих по типу периодических депрессий, как правило, появлялись то более, то менее выраженные гипоманиакальные фазы [148, 138, 146, 34, 145 и др.].

До настоящего времени остается еще во многом неясным тип наследования МДП. При моногенном наследовании локализация гена определяет либо аутосомный (неполовые хромосомы), либо сцепленный с X-хромосомой признак (наличие в X-хромосоме аномального гена). В зависимости от того, проявляется ли аномальный (мутантный) ген в гетерозиготном состоянии или лишь в гомозиготном, возникают болезни соответственно доминантного или рецессивного наследования.

На основании значительной семейной отягощенности аффективными психозами, тенденции к повторению психоза в двух-трех поколениях, высокой конкордантности заболевания у монозиготных близнецов Колмен [306] предложил для МДП гипотезу доминантного наследования по одному аутосомному гену с неполной пенетрантностью, т. е. с неполной частотой или вероятностью проявления аномального гена. Однако вскоре в связи с давно установленным фактом значительного преобладания аффективной патологии у женщин было высказано предположение о X-сцепленной передаче МДП [50, 378, 254, 373, 50 и др.]. X-сцепленную передачу, т. е. сцепленное с полом заболевание, причиной которого является наличие в X-хромосоме аномального гена, пытались подтвердить конкордантностью МДП с рядом генетических маркеров, т. е. биохимических и других признаков, которые обнаруживаются у больных или их родственников и находятся под генетическим



контролем, являясь элементом наследственного предрасположения к развитию болезни. Проводились поиски конкордантности МДП с группой крови Xg и дальтонизмом, локализованным в X-хромосоме. Однако, как показали исследования последних лет, гипотеза о X-сцепленной передаче МДП не подтвердилась. Доминантный фактор, сцепленный с X-хромосомой, вовлечен в передачу маниакально-депрессивного фенотипа лишь в отдельных семьях [371, 287, 286, 289, 318, 292 и др.]. К тому же имеются наблюдения о возможности передачи аффективной болезни не только по женской, но и по мужской линии, а соотношение полов среди заболевших членов семьи далеко не всегда соответствует ожидаемому [284, 268].

Таким образом, данные близнецовых и семейных исследований достаточно убедительно показывают, что МДП с обоими вариантами течения (монополярным и биполярным) действительно является наследственно обусловленным заболеванием. Однако проводимые исследования пока не позволяют установить конкретный механизм генетической передачи заболевания или же сцепление патологических факторов с определенной хромосомой; остается неясным также патофизиологический дефект, который передается по наследству. Можно с уверенностью отрицать аутосомно-рецессивное и рецессивное, сцепленное с полом наследование. В пользу доминантного типа наследования с одним геном свидетельствуют такие факты: наличие болезни в последующих поколениях; наблюдаемый и ожидаемый риск заболевания для родителей, сибсов и детей совпадают с моделью одного гена. Эти факты хорошо объясняет гипотеза доминантного гена, сцепленного с X-хромосомой, но она, как указывалось выше, не может распространяться на все семьи. Не подтвердилось предположение о сцепленности некоторых маркеров с X-хромосомой при МДП, а также о важной роли в его патогенезе сниженного уровня МАО в тромбоцитах.

Противоречивые результаты исследований разных авторов типа наследования МДП по семьям и близнецам и возникшие в связи с этим затруднения в объяснении их с точки зрения моногибридной аутосомной и сцепленной с полом наследственной передачи аффективной патологии, клиническое многообразие заболевания и значительная распространенность в популяции явились основой для предположения о генетической гетерогенности психоза.

В. П. Эфроимсон с соавт. [251] объясняет гетерогенность МДП мутированием множества локусов (мест локализации гена) в хромосомном комплексе человека. С их точки зрения, МДП является сочетанием множества генетически самостоятельных заболеваний с присущим каждому из них типом обмена веществ, но близкой клинической картиной. Однако такое предположение не соответствует реальности и результатам многочисленных патофизиологических и биохимических исследований больных МДП.

По мнению В. Ф. Десятникова с соавт. [79], наиболее перспективной современной гипотезой наследования МДП, которая дает возможность удовлетворительного объяснения клинических и



биологических фактов является предположение о полигенном наследовании с наличием порогового предрасположения к заболеванию [300, 292, 356, 231, 38 и др.]. В основе наследственного предрасположения к МДП лежит, по их мнению, широкий генетический биохимический полиморфизм, который сложился в процессе эволюции человека под влиянием ряда факторов, в первую очередь процесса мутирования и естественного отбора. Смысл генетического биохимического полиморфизма заключается в обеспечении популяции возможности оптимально приспособиться к окружающей среде. Однако наряду с хорошо приспособленными индивидуумами могут появляться также лица с неблагоприятным сочетанием наследственных факторов, с низкой способностью к адаптации к внешней среде. Иначе говоря, болезнь возникает у лиц с особым сочетанием «предрасполагающих» генов при провоцирующем действии факторов внешней среды.

Согласно данным Г. Харриса [231], любая популяция может быть условно разделена на три степени наследственной предрасположенности и три степени воздействия среды: слабую, умеренную и сильную. При слабо выраженной наследственной предрасположенности и незначительных воздействиях среды организм поддерживает гомеостаз и болезнь не развивается. Если воздействие вредных факторов среды усиливается, определенный процент лиц заболевает. При большей степени наследственной предрасположенности одни и те же факторы среды приводят к большему числу заболевших. Индивидууму со значительной генетической предрасположенностью для возникновения и развития заболевания требуются минимальные внешние стимулы.

Следует, однако, отметить, что подобное понимание взаимоотношения экзогенных и эндогенных факторов в возникновении заболевания весьма схематично. Действительно, как показано многими исследователями, а также нами [34], в возникновении МДП существенную роль играют самые разнообразные психогенные и соматогенные вредные воздействия: переутомление, ситуационные конфликты, психическая травма, соматические болезни (особенно инфекции и интоксикации), травмы головы и др. Более того, указанные внешние воздействия сказываются определенным образом и на клинической картине психотического приступа. Однако все это имеет отношение главным образом к первым приступам МДП. Дальнейшее повторное возникновение психоза уже определяется в основном внутренними патогенетическими механизмами, среди которых особую роль играют, по-видимому, нарушения биологических ритмов в организме. Лишь незадолго до очередного приступа, как отмечалось в гл. I, у больных МДП повышается чувствительность к экзогенным воздействиям.

Патогенез МДП представляет собой весьма динамичный и многогранный процесс, который, с одной стороны, определяется особенностями генотипа, свойственного больному, с другой — средовыми факторами. Роль генетических и средовых факторов неоднородна для всех случаев заболевания и форм психоза.



Что касается концепции полигенного наследования МДП с учетом того, что в основе предрасположения к заболеванию лежит констелляция полиаллельных генов, поддерживаемых в популяции отбором, то ее весьма слабым звеном является возникновение трудностей при объяснении соотношения полов (значительное преобладание болезни у женщин) и более высокого риска заболеваемости для родственников пробанда женского пола, чем для родственников мужского пола.

М. Бароном [258] проведен анализ всех существующих генетических моделей, пытающихся объяснить превалирование среди больных МДП женского пола над мужским. Изученные им генетические модели включали: передачу болезни, сцепленную с X-хромосомой; аутосомное наследование, при котором пороговый эффект зависел от пола; модель единого большого локуса и мультифакториально-полигенную модель в приложении ее к данным семейных исследований при монополярном течении МДП. Мультифакториально-полигенная модель анализировалась по четырем параметрам: ожидаемой частоте мужчин и женщин в популяции, корреляции между сибсами и между родителями и детьми. Модель единого большого локуса была основана на таких параметрах: частоте аллеля болезни; низком пороге, обычно для более поражаемого пола, т. е. для женщин, и более высоком пороге для менее поражаемого пола, т. е. для мужчин; позиции гетерозиготного значения средовой вариации. Проверка автором этих моделей на генеалогическом материале всех опубликованных к настоящему времени результатов исследований показала, что ни одна модель не может объяснить различия в заболеваемости, связанные с полом.

Следует полагать, что существенным вкладом в изучение механизмов наследственной предрасположенности к аффективным психозам будет идентификация первичных продуктов генетических локусов, вовлеченных в наследственную структуру предрасположения, и оценка их патогенетических эффектов. Причем, как подчеркивает Гершон [286], задачей исследователей должна быть не идентификация тех биологических факторов, которые связаны с маниакальной или депрессивной фазой МДП, а изучение «конституционной уязвимости», т. е. таких отклонений от нормы у носителей соответствующего генотипа, которые не изменяются в зависимости от того, находится ли индивид в болезненном состоянии или в интермиссии. В частности, одним из таких методических подходов может явиться возможность с помощью фармакологических средств выявлять носителей патологического генотипа. В этом отношении весьма перспективны эксперименты с *d*-амфетамином и ареколином. В ответ на введение *d*-амфетамина у некоторых больных вначале возникает депрессивная реакция, а час спустя развивается гипоманиакальное состояние. Такая ответная реакция является строго генетически детерминированной [286].

Несомненный интерес представляет также дальнейшее изучение таких генетических маркеров, как ферменты метаболизма КА у



близнецов — дофамин-β-гидроксилаза (ДБГ), катехоламин-О-метилтрансфераза (КОМТ) и моноаминоксидаза (МАО); антигены, относящиеся к определенной группе и системам крови; некоторые белки (группы специфических протеинов, α-гаптоглобин) и др.

За последние десятилетия возрос интерес исследователей к изучению взаимосвязей между частотой различных психотравмирующих жизненных событий, с одной стороны, и характером развития эндогенной депрессии — с другой. По данным Перрис с соавт. [339], проанализировавших у 128 больных взаимодействие между психотравмирующими факторами и биологической (генетической) предрасположенностью к депрессивным состояниям, генетическая предрасположенность к аффективным нарушениям не повышает индивидуальной «уязвимости» по отношению к психотравмирующим (стрессовым) событиям. Иного мнения, как отмечалось выше, придерживаются Г. Харрис [231] и ряд других авторов, которые подчеркивают, что для возникновения аффективного психоза необходимо сочетание наследственных и внешних факторов. Причем чем выше наследственная предрасположенность, тем меньшее воздействие внешних факторов необходимо для развития болезни, и наоборот. Некоторые авторы пытаются объяснить такое сочетанное влияние внешних и эндогенных факторов сезонностью рождения «будущих» больных шизофренией, МДП, умственной отсталостью. При этом подчеркивается преобладание числа рождений указанных больных в зимне-весенний период, когда, по мнению упомянутых авторов, отмечается снижение резистентности организма к неблагоприятным воздействиям внешней среды и генетическим факторам.

Согласно взглядам И. Глятцеля<sup>1</sup>, различие эндогенных и экзогенных психозов состоит в том, что при первых описанное им центральное психотическое расстройство — «нарушение перспективы восприятия» в связи с нарушением взаимодействия и взаимопонимания больного и окружающих — развивается из врожденной готовности к болезни, а при последних является приобретенным в результате воздействия органической вредности. Причем независимо от этиологии психика реагирует только в соответствии с внутренней предрасположенностью. По мнению автора, психиатрии не удалось выявить ни одной нозологической единицы, за исключением прогрессивного паралича. Более того, Глятцель считает, что и дальнейшие поиски в этом направлении бесперспективны, так как связь между биологией и психопатологией не более прочная, чем между биологией и социологией. Автор подчеркивает, что лишь особенности личностной predisposition придают своеобразие клинической картине экзогенных и эндогенных психозов.

В. Ф. Десятников и Т. Т. Сорокина [79], а также Ю. Л. Нуллер [138] и некоторые другие авторы считают, что не только пси-

<sup>1</sup> Glatzel J. Spezielle Psychopathologie. — Stuttgart: F. Enke Verlag, 1981. — 391 S.



хогенно возникшие, но и любые симптоматические депрессии (при соматических и эндокринных заболеваниях, инфекциях и интоксикациях, органической патологии нервной системы) возникают у больных с наследственным предрасположением, «предуготовленным типом реагирования» в форме депрессии при ведущей роли экзогенных факторов. По их мнению, для МДП характерны непрерывные переходы в пределах единой клинической формы. Более того, абсолютной границы между экзогенными и эндогенными депрессиями не существует — так же как не существует ее между эндогенными психозами, МДП и шизофренией. Ряд промежуточных атипичных форм находится на стыке этих двух эндогенных болезней в виде шизоаффективных проявлений. Различные формы депрессий рассматриваются указанными авторами как переходы в едином континууме по типу схемы Килгольца [103] в зависимости от глубины поражения (от психогенных и эндогенных до органических).

Представленные выше данные многочисленных исследований о роли наследственного фактора в возникновении эндогенных психозов тем не менее достаточно убедительно показывают существование генетического различия между шизофренией и аффективными психозами. Наличие наследственного отягощения ни в коей мере не определяет тождественность патологических механизмов при разных эндогенных психозах. Наконец, следует учитывать, по нашему мнению, и тот факт, что депрессивные реакции могут возникнуть практически у любого индивида, независимо от его наследственно-конституциональных особенностей личности. Последние могут лишь отразиться на характере их клинических проявлений и на чувствительности к воздействующим психогенным и соматогенным факторам.

Следует отметить, что впечатление о решающей роли наследственного предрасположения в развитии депрессии основано на той общеизвестной истине, что один и тот же эмоциогенный фактор у одних лиц вызывает отрицательную эмоциональную реакцию в виде депрессии, а у других — не вызывает. При этом, однако, не учитываются особенности самого действующего экзогенного фактора. Не вызывает сомнения тот факт, что депрессивные реакции не возникают при воздействии любых раздражителей внешней среды. Последние становятся эмоциогенными при наличии по крайней мере одного из двух необходимых признаков — информационной значимости внешнего сигнала для субъекта (независимо от его силы, качества, времени действия) или же определенной природы (биологической, социальной, физической, химической и т. п.) раздражителей с учетом интенсивности и продолжительности их действия на организм. Важное, нередко решающее значение имеет функциональное состояние центральной нервной системы, способствующее усилению, иногда чрезмерно выраженному, или торможению влияния указанных внешних факторов. Касаясь первого признака — информационной значимости внешнего сигнала — следует отметить, что речь идет о таких моментах в жизни субъек-



та, как потеря близкого человека, угроза служебному положению, материальному благополучию и здоровью, семейные и служебные конфликты. К такому механизму следует отнести и условнорефлекторное воспроизведение отрицательных эмоций. Под вторым признаком понимается качественная и количественная характеристика, а также продолжительность воздействия на человеческий организм таких экстремальных факторов, как влияние высокой или низкой температуры, резкие колебания атмосферного давления, неожиданное или чрезмерно сильное действие звука, яркого света, ноцицептивные раздражения, а также стихийные бедствия, катастрофы и другие чрезвычайные события личного и общественного плана.

К настоящему времени уже накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о разных не только эмоциональных, но и соматических изменениях в организме в зависимости от физических свойств действующего экзогенного фактора. Так, по данным Кокса [106], некоторые эмоционально-стрессовые ситуации вызывают у людей изменения экскреции адреналина, другие — влияют на выделение и адреналина, и норадреналина. В. Н. Васильев и В. С. Чугунов<sup>1</sup> описывают ряд симпатико-адреналовых реакций, достаточно четко коррелирующих с тем или иным видом стресса. Далее представлены результаты наших исследований, свидетельствующие о том, что путем воздействия на животных разных стресс-раздражителей можно вызвать как увеличение, так и дефицит моноаминов в крови и тканях мозга.

Таким образом, ни в коей мере не отрицая роли особенностей организма и личности индивида (которые, по-видимому, связаны с определенными врожденными или приобретенными свойствами гомеостатических механизмов) в эмоциональном реагировании, следует учитывать в каждом конкретном случае и значительную роль экзогенных воздействий, в частности их информационную значимость, продолжительность и интенсивность влияния, суммацию с действием других негативных факторов.

Весьма разнообразны агенты, способствующие значительному повышению чувствительности к психотравматизирующим влияниям (или, наоборот, ослабляющие их действие). Прежде всего следует отметить в этом плане психическую установку при ожидании эмоциогенного события; астенические состояния, возникающие в связи с текущими или перенесенными соматическими и нервными заболеваниями, переутомлением, недосыпанием, голоданием; состояние беременности; возрастные кризы; пребывание в незнакомой обстановке, условиях изоляции; и др. Важное значение имеют преморбидные типологические особенности личности, в том числе носящие психопатологический характер, а также конституционально обусловленная чувствительность (в том числе связанная с наследственной предрасположенностью) к некоторым психотравматизирующим факторам.

<sup>1</sup> Васильев В. Н., Чугунов В. С. Симпатико-адреналовая активность при различных функциональных состояниях человека. — М.: Медицина, 1985. — 270 с.



Довольно характерным при возникновении и развитии психогенных депрессивных реакций является осознание субъектом (в отличие от эндогенных и некоторых соматогенных депрессий) происходящих психотравматизирующих событий и ситуаций, а в связи с этим — большая роль в трактовке их информационной значимости интеллектуально-мнестических процессов. Существенной является также возможность условнорефлекторного воспроизведения пережитого ранее эмоционального состояния при повторном воздействии всех или только некоторых раздражителей, обусловивших первичное возникновение этого состояния.

### СТРЕСС И СОМАТОГЕНИИ

В последние десятилетия все чаще психотравматизирующие влияния, а в широком смысле все воздействия внешней среды, вызывающие длительные отрицательные эмоциональные состояния, расцениваются как стрессовые. Появился и новый термин — «эмоциональный стресс» [11, 43, 46, 47, 53, 62, 72, 106, 109, 131, 171, 203, 208, 209, 158, 232 и др.].

Г. Селье [166, 167], описывая изменения, возникающие в организме при стрессе, обращает внимание главным образом на гормональные сдвиги при воздействии стрессоров, игнорируя ведущую роль центральной нервной системы в регуляторных процессах и появление определенных эмоциональных реакций.

У человека связь между стимулом и реакцией носит, как правило, не прямой, а опосредованный характер. Решающим фактором адаптации к сложным условиям является не столько объективная природа отдельных стрессовых раздражителей, сколько субъективная, личная оценка получаемой информации (об опасности, угрозе, трудностях, утрате и т. п.) и эмоционально-психологическая трактовка человеком ситуации в целом.

Следует отметить, что вначале под эмоциональным стрессом понимали ситуацию, вызывающую эмоциональное напряжение. Однако, как справедливо замечает А. В. Вальдман с соавт. [47], такое понимание не расшифровывает модальности эмоционального сдвига. Длительные состояния эмоционального напряжения положительного биологического или социального знака (радость, счастье, признание, творческая деятельность и т. п.), как хорошо известно, не приводят к развитию стрессовой реакции с ее патологическими последствиями. В возникновении эмоционального стресса главное значение имеют отрицательные эмоциональные состояния, возникающие в результате психического перенапряжения, ситуации угрозы жизни субъекта или его близких, конфликты и др. Иначе говоря, состояние организма, возникающее в результате психологической оценки ситуации как неприемлемой, негативной, отвергаемой (аверсивной) при невозможности избежать ее, может быть квалифицировано как эмоционально-стрессовое (дистресс).



Кратковременное воздействие экстремальных факторов вызывает выраженный эмоциональный стресс с бурным расходом адаптационных резервов. При длительном стрессе, когда возникает накопление и суммация сравнительно слабых воздействий на организм, происходит постепенная мобилизация и расходование адаптационных резервов. При остром и интенсивном действии вредоносного фактора реакция обычно бывает грубая, массивная, в ней маскируются особенности личности и появляются гетерономные симптомы.

При менее интенсивном и медленном воздействии экзогенных факторов роль личностной реакции с ее врожденными и приобретенными свойствами проявляется особенно отчетливо, характерно развитие гомономной симптоматики. Последовательность различных физиологических и биологических реакций в большой мере обусловлена индивидуальными особенностями личности. В этом и проявляются «природные» свойства нервной системы, ее устойчивость к интенсивному и длительному воздействию, возможности психической адаптации.

С позиций эмоционального стресса, по-видимому, можно трактовать возникновение и развитие не только психогенной, но и некоторых форм соматогенной депрессии, особенно в тех случаях, когда главенствующая роль в возникновении отрицательных эмоций принадлежит психической (субъективной) интерпретации своего соматического заболевания, а не факторам, непосредственно воздействующим на мозговые образования, интегрирующие эмоциональные реакции (интоксикации, воспалительные процессы, рубцовые изменения, опухоли и др.).

Килгольц [308] подчеркивает, что психические стрессоры вызывают более интенсивные эмоционально-стрессовые реакции, чем соматические факторы. Причем в первой стадии — «стадии тревоги» одновременно с вегетативными и эндокринными защитными реакциями возникает также психическая готовность к борьбе. Эта психическая реакция манифестирует гиперстетически-астеническим синдромом с повышенным предрасположением к реакциям агрессии или страха. Во второй стадии — адаптационного синдрома многообразие психовегетативных и функциональных расстройств способствует возникновению ипохондрических опасений. В третьей стадии — «стадии истощения» в зависимости от конституционального предрасположения и иных факторов проявляются психосоматические или психические заболевания. Под влиянием хронического или постоянно повторяющегося стресса возникают депрессивные, тревожно-депрессивные, ипохондрические и другие состояния. Острым или хроническим стрессом могут быть спровоцированы первые фазы эндогенной депрессии, начало шизофрении, а также эпилептические припадки. Для развития инволюционных депрессий стресс-факторы, по данным Килгольца, играют решающую роль в 90 % случаев.

Касаясь этиологии и патогенеза соматогенных депрессий, следует прежде всего отметить, что этот вопрос разработан весьма



мало. Более того, до настоящего времени у психиатров нет единого мнения по вопросу о заболеваниях, которые должны быть включены в группу соматогенных психозов. Не углубляясь в историю учения о соматогенных психозах, нам хотелось лишь заметить, что поиски соматических причин ряда психозов сыграли в свое время прогрессивную роль. В частности, работы Крепелина способствовали развитию современной нозологической психиатрии. Крепелин всегда пытался четко определить роль соматических факторов в структуре психоза и взаимосвязь его соматических и психических компонентов как критериев для дифференциации и классификации психопатологических явлений.

В настоящее время в психиатрии существует по крайней мере три точки зрения по поводу заболеваний, которые следует включать в группу соматогенных психозов.

Согласно первой из них, соматогенные психозы представляют психические нарушения, обусловленные неинфекционным заболеванием внутренних органов. По мнению М. О. Гуревича [74], между психическим заболеванием и нарушениями соматического порядка возможны следующие взаимоотношения: один и тот же вредный фактор действует и на мозг, и на внутренние органы (например, алкоголь, инфекции); психическое заболевание, связанное с поражением мозговых систем, имеющих отношение к обмену веществ, вегетативной нервной системе и др., вызывает соматические нарушения церебрального происхождения (например, прогрессивный паралич); соматические заболевания вызывают вторичные мозговые изменения, ведущие к психическим нарушениям. Именно в последнем случае, считает М. О. Гуревич, следует говорить о соматогенных психозах, т.е. о психических расстройствах, возникающих в связи с тяжелыми заболеваниями сердца, печени, почек, крови, алиментарной дистрофии, ожогах и др. При этом, подчеркивает И. Ф. Случевский [194], патологические изменения во внутренних органах могут вызывать психические нарушения лишь при истощении клеток мозга. При слабости корковых клеток раздражители из пораженных болезнью органов тела приобретают особую интенсивность, а на фоне токсических гуморальных влияний в связи с обменными и эндокринными расстройствами способствуют дезорганизации высшей нервной деятельности, что и выражается психическими нарушениями. Существенным является также, как отмечает Е. С. Авербух [1], присоединение к этим нарушениям личностных феноменов как реакции на изменение внутренней и внешней среды больного.

В то же время эта точка зрения не исключает возможности возникновения психических нарушений (в рамках соматогенных психозов) в связи с органическими изменениями в головном мозге. Так, М. Блейлер [260], С. Г. Жислин [87], А. К. Добржанская [81] и другие авторы указывают, что при тяжелых формах эндокринных заболеваний клиническая картина не ограничивается нарушениями типа психоэндокринного синдрома, нередко развиваются экзогенные формы реакций, а в особо тяжелых случаях — выра-



женные органические поражения центральной нервной системы, иногда с явлениями амнестического синдрома.

По нашему мнению, даже незначительные органические поражения головного мозга (например, остаточные явления перенесенных в прошлом заболеваний разного генеза), особенно локализованные в базально-височных и диэнцефальных отделах, вызывая существенные функциональные нарушения (обменные, эндокринные и др.) деятельности разных систем организма, могут способствовать развитию психических нарушений и по принципу обратной связи.

Другая точка зрения связана с более широким пониманием термина «соматогенный психоз». Так, А. С. Чистович [238, 239] подчеркивает «призрачность» демаркации между соматогенными и инфекционными психозами, поскольку в подавляющем числе случаев соматогенных психозов, как правило, удастся выявить более или менее существенную роль инфекционного фактора (кроме экстрацеребрального рака, пернициозной анемии и эндокринопатий). Некоторые авторы объединяют в одну группу психические расстройства при болезнях внутренних органов, нарушениях обмена веществ, интоксикациях и инфекционных заболеваниях (симптоматические психозы).

А. А. Портнов и Д. Д. Федотов [152] считают, что, несмотря на сложную структуру психопатологических синдромов, можно говорить и о типичном варианте острого соматогенного психоза, который начинается с витальной дисфории, на следующем этапе течения характеризуется сумеречным состоянием, спутанностью сознания и заканчивается присущим ему астеническим синдромом.

По мнению Б. А. Целибеева [237], концепция «единого психоза» в известной мере справедлива в отношении соматогенных психозов. Он указывает, что имеется целый ряд случаев, когда психоз, начавшийся с депрессивных расстройств, затем проходит этап шизофреноподобной симптоматики (параноидной, кататонической и др.) и заканчивается картиной грубоорганической деменции.

Следует отметить, что сопоставление инфекционных и (в узком смысле) соматогенных психозов, проведенное П. Г. Сметаниным [196], показало общность некоторых их патогенетических механизмов. В патогенезе инфекционных психозов определяющим фактором является сочетание токсического фактора с лихорадочным фактором. Высокая температура тела может не только обусловить возникновение психических расстройств, но даже стать непосредственной причиной смерти вследствие гипертермического шока. При соматогенных психозах токсический фактор, как правило, не комбинируется с повышением температуры и воспалительными явлениями в организме. Кроме того, при соматогении первым и определяющим фактором патогенеза может стать не только токсический, но и аллергический (при ревматическом психозе), интерцептивно-рефлекторный (печеночный и язвенный психозы), эндокринный (психозы при эндокринопатиях), гипоксический (психозы при острых отеках легких, некоторых сердечных заболеваниях) фактор и др. Какой фактор станет первичным в патогенезе соматогенных психозов, проведенное П. Г. Сметаниным [196], показало общность некоторых их патогенетических механизмов. В патогенезе инфекционных психозов определяющим фактором является сочетание токсического фактора с лихорадочным фактором. Высокая температура тела может не только обусловить возникновение психических расстройств, но даже стать непосредственной причиной смерти вследствие гипертермического шока. При соматогенных психозах токсический фактор, как правило, не комбинируется с повышением температуры и воспалительными явлениями в организме. Кроме того, при соматогении первым и определяющим фактором патогенеза может стать не только токсический, но и аллергический (при ревматическом психозе), интерцептивно-рефлекторный (печеночный и язвенный психозы), эндокринный (психозы при эндокринопатиях), гипоксический (психозы при острых отеках легких, некоторых сердечных заболеваниях) фактор и др. Какой фактор станет первичным в патогенезе соматогенных психозов, проведенное П. Г. Сметаниным [196], показало общность некоторых их патогенетических механизмов.



тогенного психоза, зависит, по мнению П. Г. Сметанникова, от особенностей больного органа, его функциональной роли в организме; именно в этом заключается специфика соматогений.

Согласно третьей точке зрения на соматогенные психозы, их этиология и патогенез не только определяются воздействием экзогенных факторов и соматическим заболеванием, но и зависят во многом, как и эндогенные психозы, от генетического предрасположения. Это положение было высказано Шнайдером [353], предложившим вместо устаревших, по его мнению, терминов «симптоматические психозы» и «экзогенные психозы» новое название «соматически обусловленные психозы». В этом отношении представляют интерес также работы Вайтбрехта [42] об эндореактивных дистимиях, которые возникают, как показывает само их название, в результате сочетания многих факторов (эндогенных, психогенных, соматогенных) и которые, по мнению автора, не укладываются в рамки МДП.

Следует полагать, что в основе патогенеза аффективных психозов соматогенной природы, которые по характеру эмоциональных расстройств и нередко по периодическому (фазному) типу течения в той или иной мере близки к МДП, лежит повреждение одних и тех же мозговых структур, возникшее в результате перенесенных инфекций, интоксикаций, черепномозговой травмы и воздействия других экзогенных факторов. Причем, как отмечалось в предыдущей главе, при левополушарной локализации патологического процесса, особенно в височной доле, могут развиваться депрессивные состояния с выраженными анксиозными явлениями по типу монополярной формы МДП, а при правополушарной патологии характер течения и клиника аффективных нарушений могут весьма напоминать биополярную форму циркулярного психоза с чередованием меланхолических и маниакальных состояний.

Резюмируя представленные выше данные, хотелось бы обратить внимание читателя на следующие факты. По характеру эмоционального реагирования на обычные житейские события вне приступа аффективного психоза больные ничем в сущности не отличаются от здоровых людей. Возникновение эмоций, положительных и отрицательных, носит адекватный и кратковременный характер с естественными внешними мимическими, сосудодвигательными, моторными и другими проявлениями, зависящими от личностных особенностей индивида и его конституции. Весьма примечательно, что и при развитии психоза независимо от его генеза качественная характеристика эмоций остается прежней — наблюдаются те же эмоции, что и в норме (грусть, печаль, тоска, тревога, страх и т. п.); каких-либо новых форм эмоциональных переживаний не возникает. Однако в значительной мере изменяется количественная характеристика отрицательных эмоций: резко увеличиваются их интенсивность и продолжительность; они доминируют в психической деятельности больного, нередко приобретают тягостный, мучительный характер, определяют направленность психических процессов, экспрессивных проявлений и поведенческой активности.



Следовательно, формы субъективного переживания основных отрицательных аффектов одинаковы при эндогенной, психогенной и соматогенной депрессиях, отличаясь, однако, интенсивностью проявлений, продолжительностью и определенным набором симптомов основного заболевания, возникшего в связи с патогенным воздействием экзогенных и эндогенных факторов,— в виде явлений астении, психической и соматической деперсонализации, сверхценных идей и бредовых установок, психомоторных проявлений и пр., т. е. симптомов, на основе которых и осуществляется преимущественно нозологическая дифференциация депрессивных состояний.

Основываясь на принципиально одинаковой качественной характеристике аффектов при депрессиях разного генеза, следует прийти к выводу, что эмоциональная сфера реагирует на различные воздействия (экзогенные или эндогенные) как функционально целостное системное образование. Из этого, в свою очередь, можно сделать вывод о существовании при депрессиях разного генеза общего пускового патофизиологического механизма, инициирующего и активизирующего мозговые структуры, которые интегрируют отрицательные аффекты тревоги, страха, тоски и др. Причем, исходя из современных представлений о многозвеневой системной организации эмоций, и не только на уровне мозга, но и на уровне всего организма, а также из данных о том, что структуры лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса, а также новой коры играют решающую роль не только в формировании эмоциональных реакций, но и в регуляции всех функций организма, в том числе и самой центральной нервной системы, а также в организации его приспособительной деятельности, можно высказать предположение о зависимости возникающих эмоций от сдвигов в гомеостазе организма при воздействии патогенных факторов — психогенных, соматогенных и эндогенных. Другими словами, причиной появления выраженных и стойких депрессивных аффектов являются существенные нарушения процессов саморегуляции организма, возникающие при развитии болезни под влиянием ряда патогенных факторов как экзогенного, так и эндогенного характера.

С этой точки зрения, наследственная предрасположенность к аффективным психозам проявляется, по-видимому, прежде всего в определенной слабости, недостаточности, хрупкости адаптационных механизмов, поддерживающих и сохраняющих оптимальное состояние гомеостатических систем и организма в целом в изменяющихся условиях среды. Следует полагать, что при психогенной и соматогенной депрессиях аффективные расстройства также возникают в связи с существенными гомеостатическими сдвигами, возникающими при воздействии на организм различных патогенных факторов. Однако в отличие от эндогенной депрессии, приступы которой возникают преимущественно в связи с нарушениями биоритмических процессов в организме, при экзогенных депрессиях существует зависимость возникновения соматических и аффективных расстройств от информационной значимости и (или) силы, а также от времени дезадаптирующих экзогенных воздействий.

СОМАТИЧЕСКАЯ  
МАНИПУЛЯЦИЯ

ОРГАНИЗМ

В последние годы  
ривать патологичес  
цессов саморегуля  
и животных в све  
бернетики рассмат  
щаяся живая систе  
гическую структуру  
активно приспособа

Такое представл  
новым. Еще И. П.  
является саморегул  
держивает, исправл

Выдвинутое Кен  
является дальнейш  
щений К. Бернара,  
ниях жизни у жив

ных физиологичес  
о существовании с  
своих функций при  
среды. Причем он

тическом, фиксиро  
и физико-химическ  
определенных про

П. К. Анохин  
отклонение какой-  
меньше максималь

указанное отклоне  
нормальной жизни  
патологическим со

ния — это обеспеч  
путем непрерывно  
как только она отк  
регуляция функций  
ко на поддержание  
цель этой регуля



## СОМАТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МАНИАКАЛЬНО-ДЕПРЕССИВНЫМ ПСИХОЗОМ В ПЕРИОД РЕМИССИИ

### ОРГАНИЗМ КАК САМОРЕГУЛИРУЮЩАЯСЯ СИСТЕМА

В последние годы все чаще наблюдается тенденция рассматривать патологические состояния с точки зрения нарушения процессов саморегуляции организма. При этом организм человека и животных в свете данных современной физиологии и биокibernетики рассматривается как генетически самовоспроизводящаяся живая система, способная сохранять свою морфофизиологическую структуру и через систему механизмов саморегуляции активно приспосабливаться к внешней среде.

Такое представление о живом организме не является, однако, новым. Еще И. П. Павлов [144] подчеркивал, что организм является саморегулирующейся системой, которая сама себя поддерживает, исправляет, совершенствует.

Выдвинутое Кенноном [269, 270] в 1926 г. понятие о гомеостазе является дальнейшим развитием широких биологических обобщений К. Бернара, изложенных им в 1878 г. в лекциях о проявлениях жизни у животных и растений. Кеннон на основе собственных физиологических исследований пришел к заключению о существовании способности живого тела сохранять постоянство своих функций при воздействии факторов внешней и внутренней среды. При этом он указывал, что речь идет не о простом статическом, фиксированном постоянстве каких-либо химических и физико-химических констант, а о постоянной направленности определенных процессов в организме к достижению такой стабильности.

П. К. Анохин [12, 13] подчеркивал, что любое возможное отклонение какой-либо константы организма всегда должно быть меньше максимальной афферентации, которая способна подавить указанное отклонение. В этом заключается «золотое правило» нормальной жизни. Нарушение этого правила ведет к различным патологическим состояниям организма. Следовательно, регуляция — это обеспечение определенного оптимального состояния путем непрерывного контролирования и воздействия на систему, как только она отклоняется от заданного режима. В то же время регуляция функций организма далеко не всегда направлена только на поддержание постоянства регулируемой функции. Конечная цель этой регуляции заключается также в обеспечении опти-



мальных условий функционирования системы в тот или иной момент ее деятельности.

Чрезвычайно упрощая все взаимоотношения, следует отметить, что любая саморегулирующаяся система состоит из двух основных звеньев — центров регуляции (или регулирующего устройства) и объектов регуляции. Между ними существуют прямые связи, обеспечивающие передачу информации от центров к объектам регуляции, и обратные связи — от объектов регуляции к центрам. Причем отрицательные обратные связи обеспечивают стабильность функций организма, постоянство его параметров, устойчивость к внешним воздействиям. Положительные обратные связи могут играть позитивную роль, вызывая при определенных условиях усиление процессов жизнедеятельности, необходимое для достижения цели приспособительной активности, однако чаще, способствуя все большему отклонению функции от исходного состояния, приводят к развитию патологических явлений по механизму так называемого порочного круга. Прямые и обратные связи в организме имеют многочисленные вставочные звенья и обычно представлены не одними, а многими путями. Следует отметить, что каждая саморегулирующаяся система в организме может входить в состав другой, более сложной и более высокоорганизованной системы.

Такая организация организма как саморегулирующейся системы позволяет не только удерживать свойства внутренней среды в известных физиологических пределах, но и проявлять спонтанную активность и долгие годы противодействовать дезорганизующему влиянию вредных факторов внешней среды. Более того, живой организм, проявляя пластичность, может не только приспособляться к изменившимся условиям, но и активно воздействовать на внешнюю среду. Это достигается существованием параллельных систем управления, иными словами, дублированием функций, с одной стороны, и наличием иерархической структуры саморегуляции и самоорганизации целостного организма — с другой [22, 40, 70, 75, 132].

Так, нормальная психическая активность обусловлена определенной системой функциональных связей в мозге, лежащих в основе его аналитико-синтетической деятельности. Нарушение психической активности сопровождается патологическим изменением не столько отдельных процессов, сколько интегративной деятельности всей центральной нервной системы. И. П. Павлов [144] подчеркивал, что если, с одной стороны, кору можно рассматривать как мозаику, состоящую из бесчисленной массы отдельных пунктов с определенной физиологической ролью в данный момент, то, с другой — она представляет собой сложнейшую динамическую систему, постоянно стремящуюся к объединению (интеграции) и стереотипности объединенной деятельности. Системная организация мозговой деятельности предусматривает и сложнейшую иерархическую регуляцию в ней биологических процессов.



По мнению К. К. Монахова [131], в многоуровневой иерархической организации мозговой деятельности следует выделить по крайней мере четыре основных функциональных уровня — молекулярный, нейрофизиологический, высшей нервной деятельности и психической активности. Причем каждый уровень нельзя рассматривать как состоящий из процессов одинаковой сложности: каждый из них состоит из определенным образом ранжированного ряда процессов с более элементарными, базисными процессами на одном полюсе и более сложными интегральными процессами — на другом. Элементарные для данного уровня процессы ближе к процессам нижележащего уровня, а более сложные — к вышележащему уровню.

При расстройстве психической деятельности речь, следовательно, идет не столько о нарушении функции той или иной мозговой структуры (о ее патологическом усилении или выпадении), сколько о нарушении целостной функциональной деятельности головного мозга [84, 170, 246]. А. Н. Леонтьев [123] подчеркивает, что даже нарушение процессов, наступающее вслед за поражением определенного участка мозга, следует понимать в первую очередь не как выпадение функции, а как дезинтеграцию соответствующей функциональной системы. Такой подход к интерпретации нейрофизиологических данных позволяет установить связь с клинической концепцией синдрома. А. В. Снежневский [200] определяет синдром как «биологическую функциональную структуру», т. е. систему отношений в строении целого, систему, состоящую из частей (симптомов), определенным образом связанных между собой.

Нейрогуморальные влияния центральной нервной системы осуществляют высший уровень регуляции жизненных процессов в клетке, тканях и обеспечивают их гармоническое объединение в систему целостного организма. Причем нервные и гуморальные механизмы регуляции неразрывно связаны друг с другом. Однако в ходе деятельности организма при различных функциональных состояниях может изменяться взаимоотношение отдельных звеньев этой единой системы регуляции. Иначе говоря, признание единства процесса не означает его внутренней неизменности. Причем одним из важнейших условий, определяющих и поддерживающих постоянство внутренней среды организма, является взаимоотношение и функциональное состояние симпатико-адреналового и вагоинсулярного гомеостатических механизмов.

#### РАССТРОЙСТВА ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У БОЛЬНЫХ В ПЕРИОД РЕМИССИИ

В результате исследований, проведенных рядом авторов в последние годы (см. главу 1), установлено, что у больных МДП в ремиссии обнаруживаются значительные колебания психического состояния в виде кратковременных аффективных состояний, возникающих нередко без видимых причин и преимуществен-



но в весенние и осенние месяцы. Анализ анамнестических данных показал, что кратковременные аутохтонные аффективные сдвиги эпизодического характера с рудиментарными клиническими проявлениями наблюдались у больных МДП и задолго до возникновения первых и клинически хорошо выраженных маниакальных или депрессивных фаз.

Патофизиологические исследования больных МДП в период ремиссии были начаты еще в конце 40-х годов В. П. Протопоповым и его учениками П. В. Бирюковичем, И. А. Полищуком, С. П. Зелинским, Е. А. Рушкевичем и др.

В результате систематических клинических и лабораторных исследований П. В. Бирюкович и соавт. [27, 28, 30, 31, 34] установили, что соматическое состояние больных в ремиссии имеет ряд отклонений от нормы. Патологические сдвиги в соматическом состоянии больных возникают обычно во второй половине ремиссии и в предприступный период резко нарастают, опережая, как правило, развитие психотического состояния (мании или депрессии). Указанные соматические сдвиги относятся главным образом к нарушениям энергетического обмена и изменениям вегетативной направленности процессов регуляции в организме, причем нарушения энергетического обмена у больных касаются разных видов обмена: углеводного, фосфорного, жирового, белкового, газового и др. Наиболее ранние и выраженные изменения происходят в углеводном обмене.

Согласно многочисленным экспериментальным данным и клиническим наблюдениям, регуляция углеводного обмена осуществляется сложной функциональной системой с помощью ряда гормонов и медиаторов (инсулин, глюкагон, гормон роста, тиреоидные гормоны, гормоны коры надпочечников, гастроинтестинальные гормоны, адреналин и норадреналин), а также надсегментарных вегетативных центров, осуществляющих вагоинсулярные и симпатико-адреналовые влияния.

Инсулин (Ин), высвобождаясь из  $\beta$ -клеток островков Лангерганса, снижает уровень глюкозы в крови двумя способами: стимулирует превращение глюкозы в гликоген в печени и способствует переходу глюкозы из крови в клетки организма. В отсутствие Ин многие клетки организма фактически не проницаемы для глюкозы. Кроме того, Ин стимулирует образование триглицеридов в жировой ткани из свободных жирных кислот крови и участвует в синтезе белков из аминокислот. В целом он повышает способность тканей к потреблению глюкозы и снижает их способность к потреблению жира.

Непосредственно регулирующее углеводный обмен действие Ин направлено на реакцию первичного фосфорилирования глюкозы, приводящей к образованию гексофосфатов. Этот процесс катализируется гексокиназой. Контринсулярные гормоны передней доли гипофиза противодействуют влиянию гексокиназы. Ин, тормозя действие указанных гормонов, наоборот, усиливает гликогенез. Полимеризация глюкозы в гликоген, расщепление гли-

когена из гликогена  
кислоту предостав  
фосфорилирование  
ческий фосфор, с  
гой. В результате  
содержания норадр  
Таким образом  
людей осуществля  
гликоген мышц — м  
сахар крови. Распа  
глюкозы, фруктозы  
из двух фаз — анаэ  
без участия кислоро  
градной и молочной  
тате которой, с одно  
ряд превращений д  
гой — происходит  
в гликоген.

Большая часть  
расходуется при си  
рирования, котор  
отношении, чем ан  
При окислительном  
образуется 38 моле  
гликолизе образуе  
в кровь, а затем в  
в цикле Кори. Пос  
гетически значител  
лорода гликолиз то  
лением глюкозы в  
она может претерп  
называемом пенто  
нофосфатный путь)  
главным образом  
вителя в форме НА  
ток, в которых инт  
тез жирных кислот  
молочной железы,  
ственно стимулиру  
глюкозы в крови.  
Этот механизм пр  
принципу обратн  
между Ин и глю  
поджелудочной ж  
Глюкагон по с  
чительно более а  
торый непосредст  
в крови. Большое



когена на глюкозу и превращение глюкозы в пировиноградную кислоту представляют собой процессы фосфорилирования и дифосфорилирования, для которых организм использует неорганический фосфор, с одной стороны, и аденозинтрифосфат — с другой. В результате этого гликогенез сопровождается уменьшением содержания неорганического фосфора в крови.

Таким образом, в процессе фосфорилирования у здоровых людей осуществляется следующий кругооборот: сахар крови — гликоген мышц — молочная кислота крови — гликоген печени — сахар крови. Распад углеводов (гликогена и моносахаридов — глюкозы, фруктозы и др.) в тканях и органах человека состоит из двух фаз — анаэробной и аэробной. Первая фаза протекает без участия кислорода и заканчивается образованием пировиноградной и молочной кислот. Вторая — окислительная, в результате которой, с одной стороны, распад углеводов доводится через ряд превращений до образования углекислоты и воды, а с другой — происходит сопряженный ресинтез молочной кислоты в гликоген.

Большая часть глюкозы после превращения в цикле Кребса расходуется при синтезе АТФ в процессе окислительного фосфорилирования, которое значительно выгоднее в энергетическом отношении, чем анаэробное расщепление углеводов (гликолиз). При окислительном фосфорилировании на одну молекулу глюкозы образуется 38 молекул АТФ, а при гликолизе — только две. При гликолизе образуется также молочная кислота, которая поступает в кровь, а затем в печень, где используется для синтеза гликогена в цикле Кори. Поскольку аэробное расщепление углеводов энергетически значительно выгоднее анаэробного, при наличии кислорода гликолиз тормозится (эффект Пастера). Наряду с расщеплением глюкозы в цикле Кребса (цикл трикарбоновых кислот) она может претерпевать превращение и на другом пути — в так называемом пентозном шунте (пентозофосфатный или гексозомонофосфатный путь). Указанный путь не основной и используется главным образом для генерации в цитоплазме клеток восстановителя в форме НАДФ·Н<sub>2</sub>. Эта функция особенно важна для клеток, в которых интенсивно идут восстановительный процесс, синтез жирных кислот и стероидов, в частности для клеток печени, молочной железы, жировой ткани и надпочечников. Непосредственно стимулирует выброс Ин из β-клеток повышение уровня глюкозы в крови. Когда же уровень глюкозы понижается в результате действия Ин, происходит уменьшение его выделения. Этот механизм представляет собой хороший пример регуляции по принципу обратной связи. Сходные взаимоотношения отмечаются между Ин и глюкагоном, который вырабатывается в α-клетках поджелудочной железы.

Глюкагон по сравнению с А и тем более с НА является значительно более активным гипергликемическим фактором, на который непосредственно действует изменение содержания глюкозы в крови. Большое значение имеет А в критических ситуациях,



когда необходимо быстро повысить уровень сахара в крови. Он осуществляет это путем стимуляции механизмов превращения гликогена в глюкозу и замедления скорости поглощения глюкозы из крови мышечной тканью. Повышают выделение Ин в кровь и гастроинтестинальные гормоны (холецистокинин — панкреозимин, «инсулинвыделяющий полипептид», секретин, гастрин и др.). Некоторые из последней группы гормонов способствуют и экскреции глюкагона.

Глюкоза откладывается в виде гликогена в печени и мышцах. При необходимости использования ее в качестве источника энергии содержание ее в данный момент в крови может оказаться недостаточным, возникает потребность в реализации ее резервов. Мышечные клетки, как и клетки головного мозга, не нуждаются в Ин для обеспечения их глюкозой. Для остальных клеток организма складывается парадоксальная ситуация, при которой гипергликемические факторы, способные повышать уровень глюкозы в крови, одновременно тормозят возможность использования ее этими клетками. В результате гипергликемические агенты способствуют усиленному снабжению глюкозой мышечных и мозговых клеток. Клетки мозга, вследствие того что они не содержат запасов глюкозы и не нуждаются в Ин для ее получения, полностью зависят от содержания глюкозы циркулирующей крови.

При рассмотрении функциональной системы, регулирующей обмен углеводов, в частности при оценке уровня сахара в крови, становится очевидным, что гипогликемия через надсегментарные вегетативные центры вызывает возбуждение симпатической нервной системы и выделение в кровь из надпочечников А, что приводит к гликогенолизу (при недостаточном количестве гликогена — к глюконеогенезу), а также в результате прямого воздействия А на  $\alpha$ -адренергические рецепторы в поджелудочной железе — к снижению экскреции инсулина.

При гипогликемии включается и ряд других механизмов. Прежде всего происходит экскреция глюкагона, являющегося по своему действию антагонистом Ин. На углеводный обмен влияет также соматотропный гормон (СТГ), ингибирующий гексокиназу; гормоны щитовидной железы, которые повышают потребность тканей в глюкозе; гормоны коры надпочечников (кортикоиды), которые повышают резистентность тканей к Ин, и др. Наоборот, гипергликемия через вегетативные центры центральной нервной системы и парасимпатическую нервную систему, а также посредством выделения инсулинотропного фактора вентролатерального гипоталамуса (соматостатин), обладающего к тому же специфическим ингибирующим действием на продукцию СТГ в гипофизе, приводит к повышенному выделению Ин  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и тем самым — к снижению содержания сахара в крови, гликогенолизу и липогенезу. По существующим представлениям «каналы» проникновения глюкозы через клеточную мембрану заблокированы крупными молекулярными комплексами. Ин вступает с ними в соединение и таким образом



освобождает глюкозе путь, что и приводит к снижению уровня глюкозы в крови.

Изучение изменений содержания сахара в крови 60 больных МДП на разных этапах ремиссии свидетельствует о существенном нарушении этих гомеостатических механизмов. Согласно данным проведенных исследований [28, 30, 34], содержание сахара в артериальной и венозной крови у больных в светлом промежутке находится на уровне верхней границы нормы, артерио-венозная разница содержания сахара, напротив, чрезвычайно низкая. По мере приближения очередного приступа мании или депрессии уровень сахара в крови повышается, артерио-венозная разница неуклонно уменьшается и становится отрицательной величиной, т. е. сахара в венозной крови значительно больше, чем в артериальной. Чем короче ремиссия, тем быстрее и интенсивнее в предприступный период происходят сдвиги содержания сахара и его артерио-венозной разницы относительно нормальных величин сразу после приступа.

При продолжительных ремиссиях (1,5—2 и больше лет) эти сдвиги развиваются медленнее. Однако и в этих случаях значительное снижение артерио-венозной разницы содержания сахара, особенно отрицательные его величины, является надежным прогностическим признаком приближения очередной фазы МДП — задолго, обычно за несколько месяцев, до появления первых психопатологических изменений. Повышение содержания сахара в крови по мере приближения очередной мании или депрессии сопровождается появлением его в моче. Нерезко выраженная глюкозурия от следов сахара в моче до десятых долей процента и более обычно наблюдается во второй период ремиссии, особенно в последние ее месяцы. Иначе говоря, у больных МДП в конце ремиссии развивается определенная инсулиновая недостаточность. В отсутствие или при недостаточной экскреции Ин клетки организма лишены возможности получать глюкозу как источник энергии из крови или накапливать ее. В этих случаях глюкоза просто концентрируется в крови. Когда ее содержание в крови достигает достаточно высокого уровня (превышающего почечный порог), глюкоза попадает в мочу и экскретируется.

Как отмечалось выше, в анаэробной фазе распада гликогена и моносахаридов происходит образование пировиноградной и молочной кислот. В условиях недостаточного снабжения организма кислородом соотношение анаэробной и аэробной фаз может нарушаться в пользу первой. Это приводит к избыточному накоплению пировиноградной и молочной кислот. Специальные исследования содержания пировиноградной и молочной кислот как конечных продуктов анаэробного цикла обмена углеводов были проведены у больных МДП на разных этапах ремиссии. Оказалось, что содержание пировиноградной кислоты в крови больных во второй половине ремиссии умеренно повышено, а по мере приближения очередного психотического приступа это повышение становится значительным. Содержание же в крови молочной кислоты прибли-



жается к верхней границе нормы. Параллельно у больных увеличивается количество кетоновых тел в крови, происходит снижение основного обмена и повышение массы тела, что свидетельствует о снижении окислительных процессов вообще. В частности, на снижение окисления пировиноградной кислоты у больных указывает и уменьшение ее содержания в крови при введении им витамина В<sub>1</sub>. Для окислительного превращения пировиноградной кислоты необходимо наличие фермента, простетическая группа которого (кокарбоксилаза) представляет собой пирофосфатный эфир тиамин (витамина В<sub>1</sub>). Накопление молочной и пировиноградной кислот приводит также к уменьшению щелочных резервов и сдвигу кислотно-щелочного равновесия.

Для больных в период ремиссии довольно типичным является и характер гликемической кривой при сахарной нагрузке. У человека с нормальным обменом веществ пероральный прием 150 г сахара вызывает, как правило, значительное повышение содержания сахара в крови, достигающего через 1 ч 150—180 мг % (алиментарная гипергликемия). Спустя 2 ч содержание сахара в крови возвращается к исходному уровню, что объясняется возникающей при гипергликемии рефлекторной стимуляцией парасимпатической нервной системы, а также непосредственным воздействием глюкозы на островковые клетки поджелудочной железы, что обуславливает выброс в кровь Ин. Однако мобилизация Ин в количественном отношении не является настолько точной, чтобы снизить уровень сахара в крови до исходной величины: выделенное количество Ин нередко бывает избыточным. Поэтому у человека с нормальной функцией поджелудочной железы через 3 ч после сахарной нагрузки содержание сахара в крови бывает ниже исходного уровня. Причем это явление тем сильнее выражено, чем выше функциональная способность инсулярного аппарата (послегипергликемическая гипогликемия). При сильном снижении содержания сахара в крови (ниже исходного уровня) в действие вступает симпатико-адреналовый и некоторые гормональные механизмы, что ведет к нормализации содержания сахара.

При сахарной нагрузке у больных МДП в ремиссии алиментарная гипергликемия выражена чрезвычайно резко (выше 250—300 мг %), возникает через 30—60 мин и удерживается длительное время: через 3 ч содержание сахара в крови, как правило, не достигает исходных величин.

Таким образом, у больных МДП в ремиссии (особенно во второй ее половине) отмечаются повышение уровня сахара в крови, особенно венозной (отрицательная величина артерио-венозной разницы), глюкозурия, резко выраженный и инертный характер алиментарной гипергликемии при сахарной нагрузке, а также в ряде случаев явления полидипсии и полиурии. Описанные выше явления, свидетельствующие о серьезных нарушениях углеводного обмена, были с полным основанием названы в свое время П. В. Бирюковичем [28] диабетоподобными.

Следует  
заниматься  
замы [372].  
в светлые  
время  
этому  
освобождают  
ческое состоя  
выздоровлени  
с подагрой:  
меланхолии. Т  
разных авторо  
живают разл  
сабливаются п

По мере  
возникает и  
водящее к де  
рии. При это  
тканями орган  
отрицательные  
рио-венозной  
углеводного об  
обмена, прежд

В тех случ  
отсутствует, в  
превращения л  
ления, в резул  
в ацетил-конэн  
Н<sub>2</sub>O и СО<sub>2</sub>. В  
к образованию  
масляной и а  
стадии образов  
его молекул и  
Ац-КоА осущес  
(в процессе ци  
при изменениях  
шениями инсул  
формация этих  
отсутствии мета  
окисление жира  
ному синтезу и  
Результаты исс  
жание кетонов  
находится на ве  
По мере прибр  
второй половине  
перкетонемии, г  
β-оксимасляной  
шой гиперкетоне



Следует отметить, что в литературе имеются отдельные указания на связь МДП с диабетическими и подагрическими диатезами [372]. Наблюдались случаи периодических психозов, когда в светлые промежутки обнаруживались явления диабета, а во время приступа они проходили. Е. К. Краснушкин [111] по этому поводу замечает, что существуют больные, которые «сразу освобождаются от диабета, когда у них начинается меланхолическое состояние, и которые получают свой диабет обратно при выздоровлении от меланхолии». Так же обстоит дело, пишет он, с подагрой: появление ее у меланхоликов обозначает окончание меланхолии. Т. Кокс [106], анализируя результаты исследований разных авторов, подчеркивает, что больные диабетом легче переживают различные стрессовые ситуации и легче к ним приспосабливаются по сравнению со здоровыми людьми.

По мере приближения очередного приступа МДП у больных возникает и нарастает торможение инсулярного аппарата, приводящее к дефициту Ин и развитию гипергликемии и глюкозурии. При этом нарушается также утилизация сахара кровью тканями органов и систем организма, о чем свидетельствуют отрицательные величины его содержания при определении артерио-венозной разницы. Более того, существенные нарушения углеводного обмена сопровождаются изменениями и других видов обмена, прежде всего жирового, фосфорного, а также белкового.

В тех случаях, когда глюкоза в качестве источника энергии отсутствует, вместо нее используется жир. Существуют два пути превращения липидов. Во-первых, путь так называемого  $\beta$ -окисления, в результате которого жирные кислоты превращаются в ацетил-коэнзим А (Ац-КоА), который далее расщепляется до  $H_2O$  и  $CO_2$ . Во-вторых, окисление липидов может приводить к образованию так называемых кетонных тел: ацетона,  $\beta$ -оксимасляной и ацетоуксусной кислот. Этот путь начинается на стадии образования Ац-КоА, когда происходит конденсация двух его молекул и образование ацил-Ац-КоА. На этапе образования Ац-КоА осуществляется связь углеводного и жирового обмена (в процессе цикла Кребса также образуется Ац-КоА). Именно при изменениях обмена веществ в организме, связанных с нарушениями инсулиновой регуляции, происходит взаимная трансформация этих двух видов обмена веществ. Иными словами, при отсутствии метаболизма глюкозы в связи с недостатком инсулина окисление жира становится неполным, что приводит к усиленному синтезу и накоплению в крови токсических кетонных тел. Результаты исследований больных МДП показали, что содержание кетонных тел в их крови в период ремиссии обычно находится на верхнем уровне нормы или несколько превышает ее. По мере приближения очередного психотического приступа во второй половине ремиссии у больных отмечается тенденция к гиперкетонемии, главным образом за счет увеличения содержания  $\beta$ -оксимасляной кислоты. Важно отметить, что даже при небольшой гиперкетонемии, а в некоторых редких случаях при нормальной



ном содержании кетоновых тел в крови, у больных наблюдается значительная гиперкетонурия. В большинстве случаев количество кетоновых тел, определяемых в суточной моче, в несколько раз превышает верхнюю границу нормы. Причем увеличение содержания кетоновых тел происходит главным образом за счет  $\beta$ -оксимасляной кислоты. Как правило, в первой половине ремиссии гиперкетонурии не отмечается, она возникает во второй половине ремиссии и особенно резко выражена в предприступный период, когда содержание ацетон+ацетоуксусная кислота увеличивается почти в 3 раза, достигая 1,5—2,0 мг %, а концентрация  $\beta$ -оксимасляной кислоты повышается в 2,5—3 раза, достигая 7,5—8,0 мг %. Гиперкетонурия у больных является настолько характерным симптомом, что может вполне служить надежным показателем приближения очередного приступа мании или депрессии.

Таким образом, эти данные, во-первых, указывают на более интенсивное образование кетоновых тел у больных в период, предшествующий приступу, что приводит к гиперкетонемии и особенно к гиперкетонурии, и, во-вторых, свидетельствуют о явно недостаточном усвоении их тканями, в частности мышечной, и окислении для энергетических целей, на что указывают и отрицательные значения артерио-венозной разницы. Нарушение окисления кетоновых тел у больных возникает в связи с тем, что при инсулиновой недостаточности подавляется трикарбоновый цикл Кребса. Кроме того, недостаточное карбоксилирование пировиноградной кислоты ограничивает синтез щавелеуксусной кислоты и делает цикл Кребса малоэффективным. Все эти серьезные нарушения жирового обмена, так же как и углеводного, дополняют картину тех расстройств, из которых складывается диабетоподобный синдром у больных в период ремиссии.

Во второй половине ремиссии у больных МДП нарушается также фосфорный и белковый обмен [28, 31, 34]. В результате проведенных исследований установлено, что в большинстве случаев в этот период содержание общего кислоторастворимого фосфора в крови резко падает (в 2—2,5 раза). Содержание макроэргических фосфорных соединений (АТФ и гексозофосфатов) также уменьшается в значительной степени (в 1,5—2 раза). Количество неорганического фосфора повышается до  $3,2 \pm 0,19$  мг % (при норме  $1,9 \pm 0,34$  мг %). У большинства исследованных больных определяется отрицательная артерио-венозная разница содержания АТФ и гексозофосфатов. Отрицательная и нулевая артерио-венозная разница менее характерна для неорганического фосфора.

Недостаточное содержание в крови фракции органического фосфора и сниженный его обмен, судя по нулевой и отрицательной артерио-венозной разнице, отражают низкий уровень процессов фосфорилирования в организме больных в период ремиссии. На это указывает и повышенное содержание в их крови неорганического фосфора, который, по-видимому, полностью не усваи-

важется. Фосфорный обмен, являющийся и для азотистого обмена, участвующего в обмене, является основным источником энергии для обмена.

Значительное снижение содержания у больных в период ремиссии его снижает (низкий дыхательный коэффициент) в моче и о сдвиге кислотно-щелочного баланса [28, 34].

Следовательно, у больных прежде всего нарушается энергетический процесс фосфорилирования, что вызывает снижение содержания фосфата, в том числе и в крови. В крови неорганический фосфор и углеводов у больных в период ремиссии количество пировиноградной кислоты и активности углеводного обмена приводит к снижению гликогена в печени. Недостаточно вовлечена в процесс ее низкая концентрация в крови, накапливаясь в почках (глюкозурия).

В этих условиях углеродный обмен, а из «глюкозы» путем резкого усвоения, т. е. путем глюконеогенеза, жирных кислот с уксусной кислотой, а кетоновых тел.

При недостаточности энергетического материала отрицательная артерио-венозная разница может отражать развитие кетоновых тел, что указывает на низкий уровень щелочности крови и резервной щелочности, а также на нейтральность



вается. Фосфорилирование играет важную роль в углеводном обмене, являясь необходимым как для процесса гликолиза, так и для аэробного расщепления углеводов. Поэтому приведенные данные, указывающие на низкий уровень процессов фосфорилирования у больных в период ремиссии, подтверждают высказанное выше положение о снижении у них интенсивности углеводного обмена.

Значительное снижение процессов окисления у больных МДП во второй половине ремиссии подтверждается результатами исследования у больных основного обмена, указывающими на выраженное его снижение в предприступный период, а также данными (низкий дыхательный коэффициент, повышение коэффициента аммиака в моче и особенно низкая резервная щелочность крови) о сдвиге кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза [28, 34].

Следовательно, у больных в период ремиссии развиваются прежде всего нарушения углеводного обмена, отражая общее снижение энергетического обмена. На недостаточно интенсивный процесс фосфорилирования, наблюдаемый у больных МДП, указывает сниженное содержание в крови фракций органического фосфата, в том числе макроэргических, при нулевой и отрицательной артерио-венозной разнице, а также при повышенном уровне в крови неорганического фосфора. О недостаточном окислении углеводов у больных МДП свидетельствует также повышенное количество пировиноградной и молочной кислот. Снижение интенсивности углеводного обмена как в аэробной, так и анаэробной фазах приводит к резкому падению или прекращению новообразования гликогена с быстрым истощением его запасов. Глюкоза, недостаточно вовлекаемая в тканевой обмен, о чем свидетельствует ее низкая и отрицательная артерио-венозная разница в крови, накапливается в крови (гипергликемия) и выводится почками (глюкозурия).

В этих условиях организм компенсирует энергетические затраты путем резкого усиления образования в печени глюкозы не из углеводов, а из «глюкозопластических» аминокислот и жиров, т. е. путем глюконеогенеза. При этом в печени происходит распад жирных кислот с образованием избыточных количеств ацетоксусной кислоты, ацетона и  $\beta$ -оксимасляной кислоты, т. е. кетоновых тел.

При недостаточном использовании кетоновых тел в качестве энергетического материала, о чем, в частности, свидетельствует отрицательная артерио-венозная разница их в крови, у больных может развиваться кетоз. Повышенное образование кетоновых тел, отражая недостаточность окислительных процессов, коррелирует со снижением потребления кислорода тканями, на что указывают низкий дыхательный коэффициент и снижение резервной щелочности крови у больных. Можно полагать, что снижение резервной щелочности крови обусловлено интенсивным процессом нейтрализации кетоновых тел и иных недоокисленных



продуктов и является показателем сдвига кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза.

Представленные выше данные указывают на глубокое нарушение у больных в период ремиссии обмена углеводов, проявляющееся гипергликемией и глюкозурией, а также усиленным распадом жировых и в меньшей мере белковых запасов организма. Причем возникновение кетоацидоза в конце ремиссии и незадолго до развития психоза свидетельствует о том, что диабетоподобные явления у больных в этот период принимают наиболее выраженный характер.

В качестве одной из наиболее вероятных причин диабетоподобного синдрома у больных следует признать нарушения центрально-периферических взаимоотношений отдельных звеньев функциональной системы, регулирующей углеводный обмен. Первичные патологические сдвиги на периферии (в островковых  $\beta$ -клетках и эндокринных железах, обладающих контринсулярной активностью) могут, очевидно, существенным образом сказаться на сложном характере нейрогуморальных регуляторных влияний по прямым и обратным связям. Слишком медленную мобилизацию и недостаточную эффективность инсулярного механизма у больных можно объяснить также нарушением межцентральных взаимоотношений и изменением в связи с этим функционального состояния высших регуляторных аппаратов (в частности, гипоталамо-гипофизарных) центральной нервной системы.

### ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Данные литературы, а также результаты проведенных исследований, свидетельствующие о функциональном характере возникающих диабетоподобных явлений, позволяют отвергнуть предположение о развитии у больных первичных патологических (типа воспалительных, опухолевых, травматических и иных) изменений поджелудочной железы. Инсулиновая недостаточность может возникнуть также при избыточном выделении контринсулярных гормонов щитовидной железой или надпочечниками. Антагонистические взаимодействия гормонов осуществляются разными механизмами, в том числе путем прямого действия гормона одной эндокринной железы на биосинтез гормона другой или же непрямого влияния на биосинтез через функциональные изменения в центральной нервной системе, прежде всего в гипоталамусе, а также в аденогипофизе и вегетативной нервной системе, либо, наконец, воздействием на ферменты, участвующие в расщеплении гормонов.

Среди эндокринных желез щитовидная железа играет особую важную роль в регуляции окислительных обменных процессов, участвует она и в регуляции обмена углеводов, вызывая гипергликемию и гликогенолиз. Причем контринсулярное действие щитовидной железы при ее гиперфункции основывается не на торможении процессов утилизации углеводов, а на интенсивном



их окислении. Для компенсации значительного повышения процесса утилизации углеводов и других продуктов диссимилиации при повышении функциональной активности щитовидной железы в организме усиленно продуцируется  $I_{131}I$ , что при некоторых условиях может вызвать истощение островкового аппарата. Этим объясняется, в частности, тот факт, что, согласно данным литературы, при сахарном диабете базедова болезнь встречается не чаще, чем при других заболеваниях, но больные базедовой болезнью в три—пять раз чаще заболевают сахарным диабетом. Однако проведенные П. В. Бирюковичем [29, 34] исследования поглощения радиоактивного йода щитовидной железой у 53 больных МДП в период ремиссии позволили установить ее гиподиссимилиацию. Наиболее отчетливое снижение функции щитовидной железы наблюдалось у больных с непродолжительными периодами ремиссий, особенно по мере приближения очередного приступа психоза — как правило, параллельно снижению основного обмена и другим сомато-вегетативным и обменным сдвигам [31, 34].

Результаты этих исследований указывают на то, что возникновение и развитие диабетоподобного синдрома у больных в период ремиссии не может быть связано с патологическим повышением активности щитовидной железы; временное снижение ее функций обусловлено, очевидно, нарушением гипофизарной регуляции.

Между передней долей гипофиза и щитовидной железой, как и другими периферическими эндокринными железами, существуют, по современным представлениям, специфические взаимоотношения, осуществляемые по принципу обратной связи или, согласно М. М. Завадовскому [88], по принципу «плюс—минус взаимодействия». Суть этих взаимоотношений заключается в том, что тиреотропный, адренокортикотропный и гонадотропный гормоны гипофиза специфически активизируют соответствующие железы и одновременно оказывают тормозящее влияние на секрецию тропного гормона гипофиза путем ингибирующего воздействия на гипоталамические ядра, нейросекреты (рилизинг-факторы, или либерины) которых регулируют образование тропных гормонов в аденогипофизе. Таким образом, устанавливается относительно подвижное равновесие между гипофизом, щитовидной железой, корой надпочечников и гонадами. Нарушение гипоталамо-гипофизарной системы последовательно отражается на деятельности указанных желез, в свою очередь, патология последних должна вызывать изменения в секреции гипофиза.

Следовательно, гиподиссимилиация щитовидной железы и недостаток тиреоидных гормонов в крови должны способствовать повышению выделению гипоталамическими клетками тиреолиберина или тиреотропин-рилизинг-фактора (ТРФ) и гиперсекреции тиреотропного гормона (ТТГ) на гипофизарном уровне, что в конечном итоге привело бы к восстановлению нормальных соотношений в тиреотропно-тиреоидной системе гормональной саморегуляции в организме больных МДП. Механизм действия ТРФ на тиреотропные клетки гипофиза можно представить следующим



образом. ТРФ действует на рецепторы плазменной мембраны тиреотропов. Для того чтобы ТРФ был активен, необходима определенная концентрация  $\text{Ca}^{++}$  и  $\text{Na}^{+}$  в экстрацеллюлярной жидкости. Этот процесс включает активацию системы аденилциклаза — цАМФ и зависит от уровня тироксина и тиреотропина. Однако стойкая гипофункция щитовидной железы у больных МДП указывает на нарушение процесса регуляции по механизму отрицательной обратной связи, вызванное, по-видимому, торможением гипоталамо-гипофизарной системы.

Кроме гипоталамо-гипофизарной системы регуляции существует еще возможность парагипофизарных воздействий центральной нервной системы на щитовидную железу, осуществляемых через вегетативную иннервацию и мозговой слой надпочечников, а также посредством парасинаптических влияний на нее ряда медиаторов, прежде всего НА и 5-ОТ.

Щитовидная железа, как известно, имеет симпатическую и парасимпатическую иннервацию. Влияние вегетативной нервной системы на функцию щитовидной железы осуществляется как непосредственно — на происходящие в ней секреторные процессы, так и опосредованно — путем воздействия на интенсивность кровообращения и, следовательно, на поступление к секреторным клеткам метаболитически активных веществ. Таким образом, гипофункция щитовидной железы во второй половине ремиссии свидетельствует и о снижении тонуса симпатической нервной системы у больных в этот период. Следует также учитывать и возможное действие 5-ОТ, который, как известно, оказывает тормозящее влияние на функциональную активность системы гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа.

Симпатико-адреналовые механизмы, как отмечалось выше, обладают мощным контринсулярным действием. Огромная биологическая активность КА (А, НА, а также ДОФА и ДА) и динамика распределения их в ЦНС определяют активное их участие в нервных процессах и тесную связь обмена этих веществ с функциональным состоянием всего организма. У здоровых людей с нормальным обменом веществ инъекции 1 мл 0,1 %-ного адреналина вызывает быстрое и значительное повышение гликемической кривой с максимумом содержания сахара (140—190 мг %) через 60 мин. Уровень сахара в крови затем снижается и через 120 мин возвращается к исходной величине. У больных МДП в период ремиссии гликемическая реакция при введении экзогенного адреналина выражена слабо: максимальное содержание сахара в крови определяется позже (через 120 мин) и не превышает 130 мг %. Гликемическая кривая, как правило, не возвращается к исходному уровню и через 3 ч.

Таким образом, несмотря на выраженный сдвиг гомеостаза в связи с введением экзогенного адреналина симпатико-адреналовые механизмы включаются с большим опозданием, реакции гликогенолиза и гипергликемии выражены слабо и носят ригидный характер, что в свою очередь свидетельствует о поздней и не-

Таблица 1  
Клинические  
данные  
испытываемых

Норма (конт- роль)	25
Послепри- ступный пе- риод	23
Предпристу- пный период	16

Примечание: р-критерий

достаточной актив-  
адреналиновая пр-  
указывает на раз-  
ность инсулярной  
активности симпа-

Более опреде-  
симпатико-адрена-  
получены в наше  
таты проведенных  
венника ДОФА  
миндальной кисл-  
сдвигах функцио-  
темы в разные п-  
ремиссии. Как сл-  
ремиссии выделе-  
границе нормы, с-  
этапе ремиссии, с-  
тического присту-  
выделения КА. П-  
снижение (почти  
НА, в ряде случа-  
снижается экстре-  
деление ВМК. Та-  
уменьшение инте-  
в свою очередь  
тико-адреналовой  
Таким образо-  
не согласуются с-  
тонуса симпатиче-  
ческого обмена  
резко выражены  
тельным являетс-  
ных в первый п-



Таблица 1. Экскреция катехоламинов, ДОФА и ВМК (мкг/сутки) у больных маниакально-депрессивным психозом в период ремиссии

Клиническое состояние испытуемых	Количество испытуемых	А	НА	ДОФА	ДА	ВМК
Норма (контроль)	25	$5,1 \pm 0,49$	$35,7 \pm 2,17$	$47,1 \pm 3,1$	$356 \pm 40,9$	$2,70 \pm 0,2$
Послеприступный период	23	$4,3 \pm 0,36$ $p > 0,2$	$28,3 \pm 3,2$ $p > 0,5$	$50,5 \pm 3,6$ $p > 0,1$	$330 \pm 24,4$ $p > 0,1$	$3,87 \pm 0,21$ $p > 0,05$
Предприступный период	16	$3,1 \pm 0,20$ $p < 0,05$	$8,9 \pm 0,66$ $p < 0,001$	$22,1 \pm 3,0$ $p < 0,01$	$212 \pm 21,1$ $p < 0,01$	$4,30 \pm 0,3$ $p < 0,05$

Примечание.  $p$  — критерий достоверности различий по сравнению с нормой.

достаточной активации инсулярных механизмов. Иными словами, адреналиновая проба у больных в период ремиссии не только указывает на развивающуюся у них функциональную недостаточность инсулярного аппарата, но и свидетельствует о снижении активности симпатико-адреналового механизма.

Более определенные данные о функциональном состоянии симпатико-адреналовой системы у больных в период ремиссии получены в нашей лаборатории Л. С. Ушеренко [214]. Результаты проведенных ею исследований экскреции КА, их предшественника ДОФА и конечного продукта метаболизма — ванилилминдальной кислоты (ВМК) свидетельствуют о закономерных сдвигах функциональной активности симпатико-адреналовой системы в разные периоды (послеприступный и предприступный) ремиссии. Как следует из табл. 1, у больных на первом этапе ремиссии выделение А, НА, ДОФА и ДА приближается к нижней границе нормы, а уровень ВМК в моче повышается. На втором этапе ремиссии, особенно за 1—1,5 месяца до очередного психотического приступа МДП, происходит значительное снижение выделения КА. Прежде всего обращает на себя внимание резкое снижение (почти в 4 раза по сравнению с нормой) экскреции НА, в ряде случаев в моче он вообще отсутствует. Одновременно снижается экскреция ДОФА, ДА и еще больше повышается выделение ВМК. Такие изменения в обмене КА могут указывать на уменьшение интенсивности их синтеза и активации распада, что в свою очередь свидетельствует об угнетении активности симпатико-адреналовой системы.

Таким образом, результаты исследований экскреции КА вполне согласуются с другими данными, указывающими на снижение тонуса симпатической нервной системы и интенсивности энергетического обмена у больных МДП в период ремиссии, особенно резко выраженное в предприступный период. Весьма примечательным является и тот факт, что экскреция КА и ВМК у больных в первый период ремиссии наиболее близка к норме, хотя



колебания всех указанных показателей у них гораздо больше выражены, чем у здоровых людей [214].

Функционально-динамический характер разнообразных сдвигов энергетического гомеостаза у больных МДП позволяет отвергнуть предположение, что причиной этих изменений является первичное поражение эндокринных желез — поджелудочной, щитовидной, а также мозговой части надпочечников.

Представленные выше результаты исследований, свидетельствующие о нарастающей гипофункции этих желез во второй половине ремиссии, следует дополнить данными С. П. Зелинского [93, 31, 34], изучавшего у 53 больных в тот же период функциональную активность коры надпочечников. Как известно, разные зоны коры надпочечников секретируют различные кортикостероидные гормоны, которые по характеру действия делятся на глюкокортикоиды, минералокортикоиды и половые гормоны. Глюкокортикоиды влияют преимущественно на углеводный и белковый обмен, минералокортикоиды — на водно-солевой. Центральная нервная система влияет на кору надпочечников тремя основными путями: непосредственно через нервные проводники; гипоталамус и аденогипофиз, т. е. путем усиления или ослабления продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ), регуляция которого в свою очередь, осуществляется с помощью гипоталамического кортикотропин-рилизинг-фактора, а также через мозговой слой надпочечников, т. е. при участии адреналина, воздействующего непосредственно на кору надпочечников или же через гипоталамус и аденогипофиз.

Глюкокортикоидные гормоны, в первую очередь гидрокортизон, секретируются при симпатическом воздействии и участвуют в симпатико-адреналовом эффекте. Они повышают артериальное давление, увеличивают количество циркулирующей крови, оказывают антигистаминный эффект, мобилизуют энергетические ресурсы (углеводы) организма и активизируют симпатическую нервную систему как систему адапционно-трофическую. При стрессе выделение гидрокортизона может увеличиться в 8—10 раз. Снижение секреции глюкокортикоидов сопровождается парасимпатическим эффектом и, вероятно, осуществляется через парасимпатическую нервную систему.

Для оценки функционального состояния коры надпочечников больных МДП в период ремиссии С. П. Зелинский определял содержание 17-оксикортикостероидов в плазме крови, а также выделение 17-оксикортикостероидов и 17-кетостероидов с мочой. В результате проведенных исследований им установлено, что сразу после наступления ремиссии функциональная активность коры надпочечников снижена по сравнению с периодом приступа; это выражается в уменьшении экскреции 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов, а также содержания последних в крови. В дальнейшем она нормализуется, но во второй половине ремиссии снижается до нижней границы нормы, а в ряде случаев и ниже (обычно в предприступный период).

Нарушение  
гипоталамической  
макросистемы  
ности углеводно-  
в период ремиссии  
и отрицательные  
сдвиги в связи  
приближении с  
Соматические  
ражены одинаково  
они могут быть  
быстро. Однако  
в предприступный  
наиболее выраже  
хотического при

#### КЛИНИЧ

Совершенно с  
процессов и функ  
тем, отражающе  
системы и недоо  
ступный период  
изменении самоощ  
и объективные к  
В. П. Осиповым  
Клиническая кар  
могание, тяжесть  
рушение аппети  
довольно неопред  
вить, какая фаз  
прессивная.

Специальные  
[27, 26, 28, 30, 34]  
ных выше симп  
больных задолго  
исследований уст  
в ремиссии отме  
и локализуется  
затылка и верхн  
боль носит диффу  
ее словами «тяж  
состояния чаще  
являться ежедне  
исчезать и вновь  
имеет острый м  
и нередко сопр  
приближения при



Нарушение функции надпочечников, как и других эндокринных желез, является результатом их вовлечения в общий патологический процесс и участия в адаптационно-трофических механизмах системы саморегуляции организма. Изменения же интенсивности углеводного обмена и окислительных процессов у больных в период ремиссии носят функционально-динамический характер и отражают количественные и качественные гомеостатические сдвиги в связи с изменением нейрогуморальной регуляции при приближении очередного приступа психоза.

Соматические расстройства в период ремиссии не всегда выражены одинаково у разных больных. При длительных ремиссиях они могут быть менее выраженными, при коротких — нарастают быстро. Однако независимо от продолжительности ремиссии в предприступный период нарушения соматических процессов наиболее выражены и нормализуются сразу после окончания психотического приступа.

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ

Совершенно очевидно, что снижение интенсивности обменных процессов и функциональной деятельности разных органов и систем, отражающее резкое падение тонуса симпатической нервной системы и недостаточность инсулярных механизмов в предприступный период ремиссии, существенным образом сказывается на изменении самочувствия больных. Нередко у них обнаруживаются и объективные клинические симптомы, названные в свое время В. П. Осиповым [142] предвестниками развивающегося психоза. Клиническая картина периода этих предвестников (общее недомогание, тяжесть в голове, головные боли, головокружение, нарушение аппетита, бессонница, различного рода парестезии) довольно неопределенна и, как правило, по ней трудно установить, какая фаза болезни разовьется — маниакальная или депрессивная.

Специальные исследования этого вопроса П. В. Бирюковичем [27, 26, 28, 30, 34] позволили установить, что многие из приведенных выше симптомов могут появляться в клинической картине больных задолго до приступа психоза. В результате проведенных исследований установлено, что у значительной части больных в ремиссии отмечается головная боль. Чаще она бывает тупой и локализуется (особенно при периодической мании) в области затылка и верхних шейных позвонков. В других случаях головная боль носит диффузный характер; нередко больные определяют ее словами «тяжелая голова», «голова будто в тумане». Такие состояния чаще всего возникают в утренние часы, могут появляться ежедневно обычно в течение, например, недели, затем исчезать и вновь появляться. У некоторых же головная боль имеет острый мигренозный характер, периодически повторяется и нередко сопровождается тошнотой и рвотой. Обычно по мере приближения приступа психоза головная боль усиливается, чаще



возникает или же появляется, если ее не было раньше. У некоторых больных головная боль нарастает при малейшем физическом напряжении, в предменструальный и менструальный периоды, при волнении и т. п.

Для многих больных, особенно с периодической депрессией, в период ремиссии характерна повышенная сонливость. У одних она является как бы постоянным признаком ремиссии, у других же — носит эпизодический характер. Как правило, больные во время ремиссии не жалуются на плохой сон, в ряде же случаев сонливость носит патологический характер — больные засыпают на работе, в кино, дома перед телевизором, с книгой в руках. Их постоянно клонит ко сну, они в состоянии проспать по 12—14 ч и тем не менее после этого не чувствуют себя выспавшимися. У некоторых больных этот симптом настолько характерно выражен, что может за несколько недель служить сигналом приближения очередной фазы МДП. Приступ же психоза у таких больных сопровождается бессонницей, причем переход от состояния сонливости к бессоннице чаще наступает остро, сигнализируя о начале заболевания. Довольно часто головная боль и сонливость находятся в своеобразном сочетании, определяемом больными как «слабость», «повышенная утомляемость», вялость, которые наиболее выражены в предприступный период.

Нередко у больных за 1—1,5 месяца до психоза могут на короткое время появляться невралгии (типа радикулита, ишалгии, плексита), боли в мышцах и суставах, а также крапивница, экзема, зуд кожи, поражения ногтей, выпадение волос.

Довольно типичным является также нарушение менструального цикла, особенно предменструального и менструального периодов. У больных можно обнаружить разный характер нарушений менструаций: в виде задержек от нескольких дней до месяца и более, уменьшения продолжительности, нередко они носят скудный характер, реже бывают чрезмерно обильными. Особенно выражены расстройства месячных перед приступом депрессии (на что указывал В. П. Протопопов). В этот же период в значительной мере усиливается наблюдаемое и у некоторых здоровых женщин предменструальное снижение настроения в сочетании с раздражительностью, общим недомоганием, головной болью, тошнотой и другими явлениями, характерными для так называемого предменструального напряжения.

В предприступный период, обычно незадолго до развития депрессивной фазы, у больных нередко наряду с повышенной сонливостью отмечаются неприятные, тяжелые, «кошмарные» сновидения. В одних случаях эти сновидения проявляются в ярких образах и действиях, в других они выражаются в неприятных аффективных переживаниях во сне (тоска, тревога и т. п.). После пробуждения больные, как правило, не задерживают свое внимание на этих сновидениях, не придают им особого значения, несмотря на то что переживаемые ими во сне состояния напоминают перенесенную в прошлом депрессию. В связи с этим опре-

деленный интерес  
о том, что, по его  
ний, как правило,  
ные в маниакальн  
сивном — содержа

Следует отметить  
наблюдаемые в пер  
ся в едином комите  
что у одних больн  
гих — иные, однок  
ний, развивающихс  
ния МДП (монопо  
всех больных.

Следует отметить  
приступного состоя  
врачом-клиницисто  
ных показателях, к  
артериальное давл  
в результате иссле  
больных МДП в  
у большинства бол  
ствует их росту  
тела во время по  
наблюдаются у бо  
щественным разви  
форме МДП. Нао  
риод ремиссии ра

Увеличение ма  
вально неупержим  
пытки ввести так  
тивными. Макси  
в предприступный  
до развития очере  
резко снижается,  
вление психотичес  
тела больных — о  
вающих на прибол

У больных в  
частоты пульса и  
в динамике показ  
ального давлени  
во второй полови  
от брадикардии  
ния происходят  
изменений, т. е.  
Существенные  
и в морфологичес  
ным является уж



деленный интерес представляет указание Е. А. Попова [150] о том, что, по его наблюдениям, эмоциональная окраска сновидений, как правило, соответствует основному синдрому, т. е. больные в маниакальном состоянии видят радостные сны, а в депрессивном — содержание их грустное.

Следует отметить, что те или иные клинические симптомы, наблюдаемые в период ремиссии, далеко не всегда регистрируются в едином комплексе у одного и того же больного. Чаще бывает, что у одних больных больше выражены одни признаки, а у других — иные, однако общая направленность соматических изменений, развивающихся в период ремиссии, независимо от типа течения МДП (монополярного или биполярного) остается единой для всех больных.

Следует отметить ряд других объективных признаков предприступного состояния, которые могут быть легко определены врачом-клиницистом. Речь идет о таких общих соматовегетативных показателях, как масса тела, частота сердечных сокращений, артериальное давление, температура тела, гемограмма и др. Так, в результате исследований [28, 34] установлено, что масса тела больных МДП в период ремиссии резко увеличивается, причем у большинства больных она значительно больше, чем это соответствует их росту и возрасту. Особенно резкие колебания массы тела во время психотического приступа и в период ремиссии наблюдаются у больных с периодической манией либо с преимущественным развитием маниакальных состояний при биполярной форме МДП. Наоборот, при меланхолическом синдроме и в период ремиссии разница в массе тела больных менее выражена.

Увеличение массы тела больных в конце ремиссии носит буквально неукротимый характер — всякие ограничения в еде, попытки ввести так называемые голодные дни остаются малоэффективными. Максимальная масса тела больных наблюдается в предприступный период, т. е. приблизительно за 1—1,5 месяца до развития очередной фазы МДП. В начале приступа масса тела резко снижается, однако падение ее обычно опережает возникновение психотических явлений. Иначе говоря, изменение массы тела больных — один из ранних соматических симптомов, указывающих на приближение психоза.

У больных в период ремиссии происходят сходные изменения частоты пульса и артериального давления. Исследования пульса в динамике показало, что брадикардия, как и снижение артериального давления, — постоянное и обычное явление, особенно во второй половине ремиссии и предприступный период. Переход от брадикардии к тахикардии, повышение артериального давления происходят непосредственно перед развитием психотических изменений, т. е. являются предвестниками развития очередной фазы мании или депрессии.

Существенные изменения происходят в период ремиссии и в морфологическом составе крови больных. Довольно характерным является уже за несколько недель до очередной фазы МДП



развитие у больных лейкопенией, нейтропенией и лимфоцитозом, а также нерезко выраженной анемии, что свидетельствует, очевидно, об определенных сдвигах в механизмах эндокринно-вегетативной регуляции кроветворения. Снижение тонуса симпатической нервной системы и ослабление процессов диссимиляции в организме больных сопровождаются и заметным снижением температуры тела.

Таким образом, представленный в этом разделе материал клинико-лабораторных исследований достаточно убедительно, по нашему мнению, показывает, что так называемый светлый промежуток между отдельными фазами МДП не является периодом полного благополучия в организме. Уже задолго до начала очередного приступа психоза развиваются характерные нарушения в соматической сфере, которые усиливаются к концу ремиссии и особенно выражены в предприступный период, т. е. приблизительно за 4—6—8 недель до появления аффективных нарушений. Эти соматические расстройства касаются главным образом снижения энергетического обмена, окислительных процессов и тонуса симпатической нервной системы. Характер и динамика развития этих нарушений служат предпосылкой возникновения очередного приступа психоза. Выраженный характер многообразных сдвигов в соматической сфере больных, повторное возникновение их задолго до развития каждой очередной фазы МДП совершенно определенно показывают, что они не являются второстепенным компонентом болезни, а отражают серьезные изменения в гомеостазе организма.

#### ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ РЕГУЛЯЦИИ В ПЕРИОД РЕМИССИИ

Любой организм в целом характеризуется, как известно, наличием двух основных гомеостатических систем — системы регуляции воспроизведения (репродуктивный гомеостаз) и системы регулирования обмена веществ и энергии (энергетический гомеостаз).

Проведенный нами [176, 177, 178, 34] анализ результатов исследований достаточно убедительно показал, что основные изменения, которые включаются в систему центрально-периферических регуляционных взаимоотношений у больных МДП в период ремиссии, относятся главным образом к функциональным сдвигам вегетативного тонуса и касаются разных аспектов энергетического обмена и деятельности эндокринных желез, т. е. являются процессами, относящимися к энергетическому гомеостазу.

Указанные сдвиги в соматической сфере организма находятся под контролем и регулируются центральной нервной системой, в частности ее симпатико-адреналовым и вагоинсулярными гомеостатическими механизмами. В то же время, согласно одному из общих принципов любой саморегулирующейся системы, орга-



ны управления постоянно информируются об изменениях, происходящих на периферии, по принципу обратных положительных и отрицательных связей. Высший орган управления в организме — центральная нервная система — не только информируется о сдвигах на периферии: вся ее аналитико-синтетическая функция и регуляторная деятельность, а также функциональный тонус непосредственно зависят от потока импульсов, идущих от экстеро- и интерорецепторов и поступающих по специфическим и неспецифическим путям; зависят они во многом и от гуморальных, в том числе гормональных влияний. Именно в единстве таких центрально-периферических взаимоотношений заключается залог постоянства внутренней среды.

Результаты исследований больных МДП в период ремиссии указывают на существование значительных нарушений этих центрально-периферических взаимоотношений. Выше мы обращали внимание читателя на отсутствие первичных патологических изменений в соматической сфере больных. Функционально-динамический характер соматовегетативных сдвигов показывает, что причиной их возникновения являются нарушения функций центральных аппаратов нейрогуморальной регуляции. В то же время, однако, совершенно очевиден и тот факт, что указанные сдвиги во внутренней среде организма больных не могут проходить бесследно, и в свою очередь не могут не оказывать влияния на функциональное состояние центров нейрогуморальной регуляции, да и всей центральной нервной системы в целом.

У больных во второй половине ремиссии, особенно в предпреступный период, отмечается резкое падение тонуса симпатической нервной системы при нарастающем преобладании парасимпатических влияний. Об этом свидетельствуют увеличение массы тела больных, брадикардия, снижение артериального давления и температуры тела, окислительных процессов и газообмена, значительное падение экскреции КА.

Центральным образованием парасимпатической иннервации, как известно, является передняя область гипоталамуса (кроме медиального преоптического поля), где сконцентрировано большинство ядер, имеющих отношение к парасимпатическим функциям. Кроме того, в организации центральных вагоинсулярных механизмов участвуют и другие мозговые структуры, прежде всего гиппокамп. По разнообразию висцеральных и вегетативных сдвигов гиппокампальная формация не уступает гипоталамусу. Это дало основание назвать гиппокампально-амигдаллярный комплекс и другие лимбические структуры висцеральным мозгом.

Высокая возбудимость, способность первично реагировать на все сдвиги во внутренней и внешней среде организма, обилие двусторонних связей с другими мозговыми образованиями, коррелятивные влияния на функции диэнцефальных и неокортикальных образований определяют важную роль гиппокампа в процессах саморегуляции головного мозга. Структуры гиппокампальных кругов (Пейпеца, Науты, Жуве—Шулейкиной—Дементы) участ-



вуют в организации приспособительных механизмов организма, обеспечивающих постоянство его гомеостаза, т. е. имеют прямое отношение к выживанию в окружающей среде, определяют целостность вида и индивидуума. Парасимпатические реакции гиппокампа осуществляются через латеральное гипоталамическое и перивентрикулярное поля, принадлежащие парасимпатическим зонам. Причем отражается на вагусных эффектах не быстрая, а только медленная гиппокампальная  $\theta$ -активность [23, 58, 140, 168, 169, 172, 173, 174, 230, 305, 311, 337] и др.

Совершенно ясно, однако, что при обсуждении вопроса о парасимпатическом влиянии структур лимбической системы речь может идти лишь о наиболее общем и преимущественном характере этих воздействий. Некоторые из лимбических образований могут иметь и другой характер вегетативных влияний. Так, если стимуляция базолатеральной группы ядер амигдалы действительно сопровождается синхронизацией корковой биоэлектрической активности, саливацией, снижением артериального давления и другими парасимпатическими эффектами, то стимуляция кортикомедиальной части амигдалы, наоборот, вызывает процесс десинхронизации в ЭЭГ, повышение артериального давления, уровня кортикостероидов в крови и др. Разный характер сдвигов при стимуляции амигдалы объясняется, по мнению Л. Х. Алликметса и В. А. Вахинг [8, 9], различной хемореактивностью его ядер: серотонинергической — базолатеральных структур и холинергической — кортикомедиальных.

Таким образом, лимбическая система занимает важное место в сложном интегративном механизме регуляции тонуса вегетативной нервной системы. При раздражении ее структур (особенно гиппокампа и септума) наблюдаются преимущественно парасимпатические эффекты, в ряде случаев может происходить и активация антагонистических симпатических влияний.

К парасимпатической нейрорегуляции в организме имеют отношение также некоторые другие структуры, связанные с лимбической системой, в частности центральное серое вещество ретикулярной формации мозгового ствола. Следовательно, ткани и органы функционируют под двойным контролем — нервным (вегетативным) и гуморальным, в частности гормональным. Этот двойной контроль — залог «надежности» регуляторных воздействий. Влияния на организм анаболического характера детерминированы преобладанием возбуждения парасимпатической нервной системы и действием гормонов: соматотропного гормона гипофиза, инсулина и некоторых других. Влияния катаболического характера обусловлены возбуждением симпатической нервной системы и гормонами — адреналином, тироксином и др. Центральная регуляция вегетативных функций обеспечивает изменения функции органов в зависимости от условий внешней среды, взаимную их координацию и вегетативное обеспечение соматической деятельности.

Снижение  
ной активност  
симпатической  
ней секреции  
в предприсут  
ное уменьшен  
агентов (особе  
в центральную  
организма и из  
Совершенно  
и рефлекторны  
зывается на ф  
же лимбическ  
имеющих наиб  
званием» орга  
говых механиз  
Падение фу  
заднего гипота  
в свою очеред  
нервной систем  
кринных желе  
на периферии  
ральных адре  
ческая система  
начинает работ  
ной связи, в ее  
ный круг. Уси  
гипоталамуса  
вает нарастаю  
гипоталамуса  
в организации  
На возможн  
взаимоотношен  
многочисленны  
отношений мех  
между лимбич  
кампом и мез  
ствола [23, 68,  
[58] в связи  
считать в  
среднего мозга  
формации моз  
вания на жив  
дают рецепро  
шений и в то  
относительно  
при очень сла  
и эффекты ли  
гический хар



Снижение интенсивности обменных процессов и функциональной активности органов и систем организма, угнетение тонуса симпатической нервной системы и функции ряда желез внутренней секреции (особенно щитовидной и надпочечных) у больных в предприступный период обуславливают, естественно, значительное уменьшение потока афферентных импульсов и гормональных агентов (особенно тиреоидных и катехоламинов), поступающих в центральную нервную систему с обширных рецептивных зон организма и из периферических эндокринных желез.

Совершенно очевидно, что снижение гуморально-эндокринных и рефлекторных влияний по обратным связям прежде всего сказывается на функциональном состоянии гипоталамических, а также лимбических и ретикулярных образований, т. е. отделов мозга, имеющих наибольшее отношение к управлению «внутренним хозяйством» организма и играющих особую роль в организации мозговых механизмов приспособительной активности.

Падение функционального тонуса адренергических структур заднего гипоталамуса и ретикулярной формации среднего мозга, в свою очередь, ведет к дальнейшему угнетению симпатической нервной системы, функции аденогипофиза и периферических эндокринных желез, обменных процессов и др. Однако такие сдвиги на периферии способствуют еще большему торможению центральных адренергических образований. Следовательно, энергетическая система гомеостаза у больных в предприступный период начинает работать по принципу кольцевой положительной обратной связи, в ее деятельности формируется так называемый порочный круг. Усиливающееся в этих условиях торможение заднего гипоталамуса и мезэнцефальной ретикулярной формации вызывает нарастающее реципрокное возбуждение структур переднего гипоталамуса и ряда лимбических образований, участвующих в организации вагоинсулярного гомеостатического механизма.

На возможность формирования именно таких межцентральных взаимоотношений у больных в межприступный период указывают многочисленные данные литературы о реципрокном характере отношений между передним и задним гипоталамусом, а также между лимбическими образованиями, в первую очередь гиппокампом и мезэнцефальной ретикулярной формацией мозгового ствола [23, 68, 140, 168, 169, 230, 311, 324, 337]. О. С. Виноградова [58] в связи с этим подчеркивает, что гиппокамп следует рассматривать в качестве антагониста активирующей формации среднего мозга и как синергиста тормозных отделов ретикулярной формации мозгового ствола. Наши экспериментальные исследования на животных [172—174, 178, 205, 226] также подтверждают реципрокный характер лимбико-ретикулярных взаимоотношений и в то же время показывают, что такая реципрокность относительна и при некоторых условиях эксперимента (обычно при очень слабых раздражениях мозговых структур) исчезает, и эффекты лимбико-ретикулярного взаимодействия носят синергический характер. Н. В. Поповиченко [151] на основании ана-



лиза литературы и данных собственных экспериментов приводит к выводу, что гиппокамп оказывает на гипоталамическую нейро-секреторную систему ингибирующее влияние, в то время как ретикулярная формация активирует ее.

Таким образом, следует полагать, что во второй половине ремиссии и особенно в предприступный период происходит постепенное повышение функциональной активности структур переднего гипоталамуса, а также гиппокампа и, очевидно, ряда других лимбических образований, участвующих в организации парасимпатических гомеостатических механизмов. Именно этими межцентральными взаимоотношениями можно объяснить развитие у больных довольно характерных соматических нарушений в данный период. Например, возникающую у многих больных сонливость можно объяснить раздражением гиппогенной зоны, расположенной, согласно современным нейрофизиологическим представлениям, у основания перегородки, на стыке лимбических и гипоталамических формаций. Указанная гиппогенная зона, участвующая в сложных механизмах медленного и быстрого сна, является единственной мозговой структурой, любое раздражение которой вызывает наступление сонного состояния. Кроме того, она связана с интеграцией уровня бодрствования и уровня эндокринно-метаболических процессов в организме.

Раздражением переднегипоталамических и лимбических структур и усилением в организме парасимпатических влияний следует объяснить такие симптомы, как снижение температуры тела, брадикардию, снижение артериального давления, лейкопению, лимфоцитоз, нерезкую анемию. Угнетение гипофизотропной области гипоталамуса и аденогипофиза ведет к преходящим нарушениям и задержке месячных. Торможением медиобазальной области гипоталамуса, в частности вентро-медиального ядра, и реципрокным растормаживанием латеральных его отделов можно объяснить такие явления, как гиперфагия, полидипсия и ожирение больных.

К клиническим проявлениям диабетоподобных расстройств следует отнести наблюдаемый у больных кожный зуд, различные поражения кожных и слизистых покровов, а также невралгии, суставные и мышечные боли. В развитии ожирения, возникновении головных болей и других соматических симптомов у больных определенную роль играет снижение функциональной активности адеогипофиза и ряда периферических эндокринных желез. В механизме развития

В механизме развития диабетоподобных явлений, которые носят, как правило, функциональный характер, имеют значение, по нашему мнению, несколько факторов. Первый из них связан с постепенно нарастающим в период ремиссии усилением парасимпатических влияний на островковый аппарат поджелудочной железы по мере значительного снижения тонуса симпатической вегетативной нервной системы и ослабления контринсулярных воздействий, что закономерно ведет в конечном итоге после периода активности  $\beta$ -клеток к их истощению и дефициту инсулина.



Кроме того, во время развития психотического приступа, особенно при острых аффективных состояниях, резко повышается количество контринсулярных гормонов, особенно глюкокортикоидов, катехоламинов и тиреоидных гормонов, и их суммарное воздействие также ведет к перенапряжению  $\beta$ -клеток. Следовательно, и в период ремиссии, и во время очередной фазы МДП включение разных гомеостатических механизмов (вагоинсулярного или симпатико-адреналового) приводит к одному и тому же конечному результату — к чрезмерной нагрузке инсулярного аппарата и его декомпенсации, что в свою очередь сопровождается развитием диабетоподобных явлений, а при некоторых условиях (первичной недостаточности островков поджелудочной железы, частых приступах МДП и др.) — к возникновению истинного диабета.

Второй фактор, который может способствовать развитию диабетоподобных явлений, — неудержимая склонность больных МДП на определенных этапах болезни (в частности, во второй половине ремиссии) к гиперфагии центрального генеза, что, естественно, сопровождается избыточным отложением жира.

Известно, что даже простое и систематическое переедание, приводящее к ожирению, само по себе имеет большое значение в развитии сахарного диабета. Среди лиц с ожирением сахарный диабет является нередким заболеванием. По данным А. М. Ситниковой и Л. И. Конради [193], среди женщин 45—49 лет с избытком массы тела на 20,0—29,9 % он отмечался в 10 раз чаще, чем у женщин того же возраста с нормальной массой тела. В эксперименте на животных сахарный диабет можно вызвать путем напряжения, перенапряжения и последующего истощения инсулярного аппарата, при повторном и многократном введении больших доз глюкозы, которая, как известно, является адекватным раздражителем  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Прямое же угнетение их функции наблюдается при избыточном употреблении жира. Таким образом, избыток в пищевом рационе как углеводов, так и жиров создает предпосылки для развития диабета.

Во время приступа психоза (мании или депрессии) отмечается резкое падение массы тела, что полностью соответствует характеру эндокринно-вегетативных и обменных сдвигов при этих состояниях. В период ремиссии происходит обратный процесс: масса тела неуклонно нарастает с последующим значительным превышением физиологической нормы, что является довольно типичным для этих больных. Причем, как отмечалось, наибольшее увеличение массы тела наблюдается во второй половине ремиссии, т. е. тогда, когда в результате межцентральных сдвигов, по видимому, происходит возбуждение пищевого центра в гипоталамусе. Длительное переедание, в частности употребление в большом количестве углеводов, ведет к постоянной и повышенной потребности в инсулине, что в свою очередь способствует перенапряжению и декомпенсации инсулярного аппарата.



Третьим возможным фактором в механизме снижения активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы во второй половине ремиссии следует признать развитие нарастающей диссоциации в деятельности нервных и гуморальных механизмов регуляции функции островков Лангерганса. В обычных условиях нервные и гуморальные механизмы регуляции неразрывно связаны друг с другом. Образование и выделение инсулина стимулируются и регулируются прежде всего блуждающим нервом, гормоном передней доли гипофиза, а также содержанием глюкозы в крови.

Раньше предполагали, что регуляция секреции Ин  $\beta$ -клетками осуществляется специальным панкреотропным гормоном аденогипофиза, однако в последние годы панкреотропное действие гипофиза приписывается гормону роста (соматотропному гормону — СТГ), который влияет на развитие и внутрисекреторную функцию инсулярной ткани. Причем воздействие СТГ на углеводный обмен имеет разнонаправленный характер. С одной стороны, он повышает поглощение глюкозы тканями, стимулируя на определенном этапе своего действия секрецию Ин, и, возможно, способствует освобождению связанного в тканях Ин, что приводит в конечном итоге к развитию гипогликемии. С другой стороны, СТГ активизирует поступление глюкозы из печени, формирует  $\beta$ -липопротеиновый ингибитор гексокиназной реакции, тормозит липогенез из углеводов, активизирует инсулиназу печени и при длительной избыточной секреции вызывает истощение функции инсулярного аппарата. Иными словами, участвуя в регуляции углеводного обмена, аденогипофиз путем уменьшения или увеличения продукции СТГ может как стимулировать образующее, выделение и действие Ин, так и оказывать контринсулярное влияние. Причем для оптимального действия СТГ в тканях необходимо присутствие глюкокортикоидов и гормона щитовидной железы, с которыми СТГ является синергистом.

У больных МДП в период ремиссии взаимоотношение отдельных звеньев этой единой системы нейрогуморальной регуляции нарушается — парасимпатические (вагусные) влияния на инсулярный аппарат усиливаются, а гормональные в связи с нарастающим торможением аденогипофиза ослабевают. Если же учесть, что гормональные влияния (в отличие от нейрогенных) имеют характер длительных и специализированных эффектов, то становится понятной еще одна причина возникновения у большинства больных во второй половине ремиссии и в предприступный период сравнительно быстрой и выраженной декомпенсации  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы, в результате которой происходит развитие диабетоподобных явлений.

Четвертым фактором в развитии соматических нарушений диабетоподобного характера и расстройства разных видов обмена веществ у больных МДП в период ремиссии является значительное снижение реактивности тканей органов и систем в связи с общим ослаблением энергетических процессов в организме в результате снижения тонуса симпатической нервной системы, а так-

же в связи с  
надпочечниками  
Гипергликемия  
по-видимому, имеет  
на — продукция  
ного антагонизма  
ную чувствительность  
Если бы уровень сахара  
то из-за резкого уменьшения  
в клетки головного мозга  
На основании  
характера гипергликемии  
фиц дефицита Ин  
образности их сохранения  
тате раздражения  
ских влияний, а также  
ствия на  $\beta$ -клетки  
Следовательно,  
водного обмена у  
функционирует по  
Отдельные звенья  
следующим образом  
и гуморальных влияний  
мирующихся в печени  
многих авторов, не  
формируется стойкая  
в этих условиях  
приводит к их развитию  
вследствие дефицита  
нов и систем гипогликемического  
застойный характер  
обмена углеводов  
лярного аппарата  
ние островковых  
действием на них  
водит к развитию  
Таким образом  
больных МДП в  
период, происходящий  
шениями в деятельности  
мов — симпатическая  
в этот период  
обратной связи  
ятельности активности  
повышается. Вследствие  
организма происходит  
парасимпатикотония  
Согласно теории  
принципу обратной



же в связи с гипофункцией щитовидной железы и гипофизарно-надпочечниковой системы.

Гипергликемия и гиперкетонемия, для возникновения которых, по-видимому, имеет значение повышение активности глюкагона — продуцента  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы и относительного антагониста Ин — в известной мере компенсируют пониженную чувствительность тканей к глюкозе и кетоновым телам. Если бы уровень сахара в крови в отсутствие Ин не повышался, то из-за резкого уменьшения его перехода в ткани, в особенности в клетки головного мозга, организм вскоре погиб бы.

На основании признания приспособительно-компенсаторного характера гипергликемии и гиперкетонемии для организма в условиях дефицита Ин, естественно, нельзя делать вывод о целесообразности их сохранения. Длительная гипергликемия в результате раздражения нервных центров и усиления парасимпатических влияний, а также путем прямого стимулирующего воздействия на  $\beta$ -клетки усугубляет истощение инсулярного аппарата.

Следовательно, механизм нейрогуморальной регуляции углеводного обмена у больных МДП во второй половине ремиссии функционирует по принципу положительной обратной связи. Отдельные звенья его можно представить, по нашему мнению, следующим образом. В результате межцентральных сдвигов и гуморальных влияний (повышение уровня сахара в крови), суммирующихся в переднем отделе гипоталамуса, где, по данным многих авторов, находится центр регуляции углеводного обмена, формируется стойкий очаг возбуждения. Длительная стимуляция в этих условиях  $\beta$ -клеток через систему блуждающего нерва приводит к их перенапряжению и истощению. Возникающая вследствие дефицита Ин и снижения реактивности тканей органов и систем гипергликемия гуморальным путем поддерживает застойный характер возбуждения в нервном центре регуляции обмена углеводов, что в свою очередь усиливает истощение инсулярного аппарата, увеличивает дефицит Ин и др. Перенапряжение островковых  $\beta$ -клеток усугубляется и непосредственным воздействием на них сахара крови. Все это в конечном итоге приводит к развитию диабетоподобных явлений у больных МДП.

Таким образом, серьезные изменения в соматической сфере больных МДП в период ремиссии, особенно в предприступный период, происходят в связи с глубокими патологическими нарушениями в деятельности основных гомеостатических механизмов — симпатико-адреналового и вагоинсулярного. Оба они в этот период начинают работать по принципу положительной обратной связи. Причем в результате такой патологической деятельности активность первого все более снижается, а второго — повышается. Вследствие этих изменений в системе саморегуляции организма происходит резкий однонаправленный сдвиг в сторону парасимпатикотонии с развитием диабетоподобных явлений.

Согласно теории саморегулирующихся систем, процессы по принципу обратной связи могут проявляться в организме в виде



гомеостаза или же ритмической деятельности. Состояние гомеостаза, согласно Н. Винеру [57], можно трансформировать в ритмическую деятельность (или наоборот) изменением так называемого фазового угла или коэффициента усиления процесса обратной связи. При патологических условиях наиболее частой причиной перехода гомеостаза на ритмическую (периодическую) деятельность является сдвиг фаз в связи с временной задержкой ответа системы на какое-либо воздействие и (или) формирование в деятельности гомеостатических механизмов «порочных кругов» с петлями положительной обратной связи [69].

Именно такие условия, по нашему мнению, складываются в организме больных МДП во второй половине ремиссии, особенно в предприступный период. Об этом свидетельствуют временные задержки реакции организма при сахарной и адреналовой нагрузках, снижение реактивности тканей разных органов и систем, деятельность симпатико-адреналового и вагоинсулярного механизмов по принципу положительной обратной связи, а в результате — все увеличивающийся сдвиг функционального состояния вегетативной нервной системы в сторону парасимпатикотонии.

Таким образом, в организме создаются критические условия для изменения вегетативной направленности соматических процессов в противоположную сторону, т. е. симпатикотонии, и перехода гомеостаза на ритмическую (периодическую) деятельность, поскольку дальнейший сдвиг соматических изменений в том же направлении ограничен реактивностью организма и угрожает его существованию.

По данным П. В. Бирюковича и соавт. [27, 28, 34], развитие симпатикотонической направленности соматических процессов начинается у больных за неделю или несколько дней и даже иногда часов до возникновения психотических явлений в связи с очередной фазой МДП. Иначе говоря, развитие симпатикотонии и гиперсимпатикотонии происходит у больных значительно быстрее, чем парасимпатикотонии.

В соматическом статусе изменение вегетативной направленности проявляется в виде резкого снижения массы тела, учащения пульса, повышения артериального давления и основного обмена, значительного ухудшения сна, появления запоров, сухости во рту, расширения зрачков и др. Следовательно, у больных незадолго до возникновения аффективных нарушений возникают и затем усиливаются симпатикотонические явления, описанные в свое время В. П. Протопоповым [154] в качестве наиболее характерных симптомов МДП. Симпатикотонический синдром проявляется также в значительном увеличении в этот период экскреции КА, особенно НА (в 6—7 раз выше, чем в предприступный период), отражающем повышенную активность симпатико-адреналовой системы. Увеличивается и выделение А, ДОФА и ДА (примерно в 3 раза), т. е. имеет место интенсификация обмена КА, которая в большей мере касается процессов синтеза [214, 34].

Таким образом, в организме больных МДП в предприступный период происходит сдвиг гомеостаза на ритмическую деятельность, что приводит к возникновению порочных кругов с петлями положительной обратной связи. Эти условия способствуют развитию симпатикотонии и гиперсимпатикотонии, что проявляется в учащении пульса, повышении артериального давления, ухудшении сна, сухости во рту, расширении зрачков и др. Эти явления являются предвестниками психотических нарушений.



Таким образом, представленные выше материалы исследований показывают, что у больных МДП задолго до возникновения очередного приступа психоза развиваются серьезные соматические нарушения, отражающие существенные расстройства гомеостатических функций организма. Указанные нарушения касаются прежде всего энергетического гомеостаза, сопровождаются циклическими расстройствами сна, месячных, обменных процессов и носят, как правило, сезонный характер. Сезонность (весна или осень) описанных выше сдвигов гомеостаза не исключает, естественно, возможности их развития и при воздействии ряда стрессовых, соматогенных и других дезадаптирующих факторов на организм больного. Соматические изменения во второй половине ремиссии отражают две фазы вегетативной направленности в организме больных МДП: постепенно развивающуюся и более продолжительную — парасимпатикотоническую и короткую — симпатикотоническую. Резкий переход от парасимпатикотонической к симпатикотонической направленности висцероэндокринных и обменных изменений в организме является, по-видимому, одной из решающих причин, своеобразным триггерным (запускающим) механизмом возникновения и развития аффективных нарушений, отражающих наступление фазы психотических явлений на высоте симпатикотонического синдрома.

развитие  
процессов  
и даже  
в связи  
гикотонии  
ачительно

аправлен-  
а, учаще-  
основного  
ров, сухос-  
у больных  
возникают  
описанные  
и более ха-  
ндром про-  
иод экстре-  
приступный  
атико-адре-  
ОФА и ДА  
обмена КА.  
[214, 34].



# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕПРЕССИВНОГО ПРИСТУПА МАНИАКАЛЬНО-ДЕПРЕССИВНОГО ПСИХОЗА

## СИМПАТИКОТОНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ МОЗГА

Характер симпатических и парасимпатических влияний в организме человека во многих отношениях противоположен. Симпатический отдел мобилизует ресурсы организма, приводит все его функции в состояние готовности к действию и обеспечивает оптимальную и экстренную активность, в чем и заключается его особая роль в механизмах адаптации организма. Мобилизация всех энергетических ресурсов организма в случае экстренной необходимости — первая и основная функция симпатического отдела вегетативной нервной системы. Вторая, не менее важная ее функция — поддержание гомеостаза, осуществление общей настройки организма в соответствии с требованиями изменяющейся среды. Эта вторая, адаптационно-трофическая функция была в свое время предметом систематического изучения Л. А. Орбели и его школы [141].

Нарастающие в период ремиссии висцероэндокринные и обменные сдвиги с противоположным изменением вегетативной направленности (ваготония — симпатикотония) создают критические условия в гомеостазе организма больных и являются, по нашему мнению, одной из основных причин возникновения очередного приступа МДП, отражая тем самым внутреннюю взаимосвязь периодов ремиссий и приступов в едином патологическом процессе. Выраженные аффективные расстройства (мания или депрессия) развиваются на высоте симпатикотонического синдрома.

Характер и интенсивность возникающих аффективных нарушений и дальнейшее течение психоза зависят от степени выраженности и стабильности симпатикотонических явлений в организме больных. На фоне продолжающейся гиперсимпатикотонии развиваются тревожно-депрессивные и ажитированные формы депрессии или мания. У других больных вскоре после начала приступа психоза симпатикотонические явления в организме постепенно уменьшаются, что характерно для депрессий без выраженного аффективного напряжения. В таких случаях в клинике депрессии нередко хорошо выражены неврозоподобные явления, характер которых во многом зависит от личностных особенностей больных. Наконец, при меланхолии симпатикотонические явления

расстройства  
сменены  
тических  
ским синдро  
симпатическ  
ные относител  
Таким обра  
аффективного  
с критическим  
венную роль и  
мы. Значитель  
которая в посл  
в ряде случаев  
парасимпатик  
ным характеро  
отрицательных  
нального состо  
мах развития  
что речь идет  
центральных,  
Основными  
являются кате  
говом слое н  
амин-N-метил  
НА и ДА об  
же в других с  
и симпатическ  
людей НА ма  
НА, который  
в отличие от в  
в общий ток  
в качестве ме  
гих нейронов  
Методом  
система восхо  
гических путе  
эргические пу  
клеток мозга  
имеются пра  
дающиеся из  
оказывают м  
возбуждения  
процессы, ко  
ционн-трофи  
ферии. Актив  
рует с разви  
стрессовых  
целесообразн  
лению экстре



наблюдаются лишь в самом начале приступа и быстро исчезают, сменяясь нормотонией и ваготонической направленностью соматических процессов. Причем у больных с тревожно-меланхолическим синдромом эпизодические повышения экскреции КА и тонуса симпатической нервной системы как бы предваряют возникновение относительно редких аффективных взрывов [34].

Таким образом, в возникновении и развитии очередного аффективного приступа (мании или депрессии) МДП в связи с критическими сдвигами в гомеостазе организма весьма существенную роль играет мобилизация симпатико-адреналовой системы. Значительное повышение ее функциональной активности, которая в последующем может еще более усилиться или же в ряде случаев снизиться с развитием нормотонических или парасимпатикотонических процессов, сопровождается определенным характером субъективно переживаемых положительных или отрицательных эмоций. При этом, отмечая важную роль функционального состояния симпатико-адреналовой системы в механизмах развития аффективных состояний, хотелось бы подчеркнуть, что речь идет не только о периферических, но и, естественно, о ее центральных, надсегментарных звеньях.

Основными медиаторами симпатической нервной системы являются катехоламины: А, НА и ДА. А вырабатывается в мозговом слое надпочечников, где имеется фермент фенилэтанол-амин-N-метилтрансфераза, способствующий превращению НА в А. НА и ДА образуются в мозговом слое надпочечников, а также в других скоплениях хромоаффинной ткани, в головном мозге и симпатических нервных окончаниях. В надпочечниках взрослых людей НА мало — примерно в шесть раз меньше, чем А. Тот же НА, который секретируется нейронами симпатических ганглиев, в отличие от вырабатываемого медуллярным слоем надпочечников в общий ток крови, как правило, не попадает, а используется в качестве медиатора, передающего возбуждение дендритам других нейронов, в местах его высвобождения [110, 240, 106].

Методом флюоресцентной микроскопии в мозге выявлена система восходящих и нисходящих норадреналин- и дофаминергических путей, идущих от адренергических структур. Моноаминергические пути берут начало от относительно немногочисленных клеток мозгового ствола, однако разветвления этих нейронов имеются практически во всех мозговых образованиях. Высвобождающиеся из пресинаптических терминалей активные моноамины оказывают модулирующее влияние на синаптическое проведение возбуждения. Иначе говоря, в самой нервной ткани происходят процессы, которые в определенной степени гомологичны адаптационно-трофическому влиянию симпатической системы на периферии. Активизация моноаминоэргических систем мозга коррелирует с развитием приспособительных реакций организма при стрессовых ситуациях, способствует сохранению адекватного целесообразного ответного поведения, благоприятствует преодолению экстремальных воздействий на организм.



Наиболее четкие антагонистические взаимоотношения в мозге наблюдаются между адренергической и серотонинергической системами. Так, серотонин (5-ОТ) и НА оказывают противоположное действие на терморегуляцию и биоэлектрическую активность головного мозга; КА тормозят потенцирующее действие 5-ОТ на эффект барбитуратов, предотвращают тремор, вызываемый интрацистернальным введением серотонина, вытесняют 5-ОТ из его резервных форм и др.

Распределение 5-ОТ в головном мозге во многом сходно, согласно данным литературы, с распределением НА. Наибольшая концентрация этого амина обнаружена в гипоталамусе, среднем мозге, базальных ганглиях, черной субстанции, наиболее низкая — в коре головного мозга и мозжечка. Однако в отличие от НА значительное количество 5-ОТ содержится и в лимбической системе, в частности в гиппокампе.

Уровень 5-ОТ в мозге определяется активностью серотонинергических нейронов, расположенных в ядрах шва, а уровень НА зависит от норадренергических структур, локализованных в каудальном отделе мозгового ствола. Следовательно, тела нейронов, синтезирующих моноамины, находятся только в каудальном отделе мозгового ствола. Наличие же моноаминов в других отделах мозга связано с поступлением этих аминов, или их предшественников по аксонам к соответствующим терминалям. Следует подчеркнуть, что согласно электронно-микроскопическим и гистохимическим данным последних лет подавляющее большинство (около 95 %) этих терминалей не образует синаптических контактов, как представлялось ранее, а располагается вблизи нервных, глиальных клеток и микрососудов мозга. Высвобождающийся из этих терминалей НА не является нейротрансмиттером, поскольку он не попадает в синаптическую щель, а свободно диффундирует в окружающее пространство и оказывает модулирующее воздействие на примыкающие нейроны, терминали иной нейрохимической организации, микрососуды.

Возбуждение парасимпатического отдела вегетативной нервной системы сопровождается выделением АХ. Он служит именно тем биологически активным веществом, которое вызывает снижение уровня функционирования основных висцеральных систем (дыхания, кровообращения и др.).

Изучение ацетилхолиновой передачи нервных импульсов показало, что она является наиболее распространенной и унифицированной для всей нервной системы (и центральной, и периферической) среди других типов нейрохимической медиации. Судя по данным литературы, АХ в мозге выполняет функцию как возбуждающего, так и тормозного медиатора. Известно участие холинергических механизмов в регуляции таких форм поведения, как двигательная активность, потребление воды и пищи, а также в эмоциональных реакциях, обучении, памяти и др.

В последние годы появились работы, которые указывают на тесную связь катехоламиновых и ацетилхолиновых систем мозга



с эндогенными опиатными пептидами (энкефалинами и эндорфинами), впервые обнаруженными в мозге животных в 1975 г. Обнаружен в мозговых образованиях кроме ЭОП и ряд других пептидов (субстанция Р, тиролиберин, пептид сна, полиберин, ССК, гастрин, нейротензин и др.). Устанавливаются новые стороны влияния вазопрессина, окситоцина, соматостатина и др. Причем особое внимание привлекают эффекты тех пептидов центральной нервной системы, которые действуют не как нейромедиагорны, а как нейромедиагоры и нейромодуляторы, продуцируемые пептидергическими нейронами и участвующие в процессах регуляции эмоционального тонуса, поведения, сна и бодрствования.

Ряд авторов [51, 52, 66, 335, 370] отмечают широкое распределение пептидов по всему организму. Например, гипоталамические гормоны (либерины и статины) содержатся в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, сетчатке глаз и др. В свою очередь, в гипоталамусе обнаружены АКТГ, эндорфины, нейротензин, вещество Р. В мозге найдены такие гормоны и кинины, которые ранее были отнесены к периферически действующим веществам,— холецистокинин, гастрин, бомбезин, инсулин, ангиотензин и др. Эти данные позволяют некоторым исследователям высказывать предположение о существовании в организме диффузной нейроэндокринной системы.

Многочисленными работами последних нескольких лет подчеркивается химическая гетерогенность мозговых структур, особенно подкорковых, важная роль не только классических нейромедиагоров (моноаминов, ацетилхолина), но и нейроактивных аминокислот, а также нейропептидов в процессах нейрогуморальной регуляции и организации центральных активирующих и тормозных механизмов, в возникновении и развитии положительных и отрицательных эмоциональных состояний.

Еще в начале 60-х годов впервые были высказаны предположения о возможной роли катехоламиновой системы мозга в патогенезе депрессивных состояний. Основой для этих первых попыток понять природу аффективных расстройств послужило установление способности резерпина вызывать депрессию, сопровождающуюся истощением в мозге запасов НА, 5-ОТ и ДА.

В результате дальнейших исследований был накоплен ряд данных, на основе которых было предложено несколько гипотез, пытающихся объяснить патогенез депрессий с нейрохимических позиций. Главными являются катехоламиновая (норадреналиновая и дофаминавая), фенилэтиламинавая и индоламинавая гипотезы. Каждая из них подчеркивает преимущественно функциональную недостаточность при депрессиях какой-либо одной моноаминной (нейромедиагорной) системы, хотя они обычно не исключают сопутствующих изменений в других моноаминных системах мозга.

Одна из первых наиболее убедительных гипотез, основанная на изменениях в адренергической системе мозга, была выдвинута Шильдкраутом [348]. Согласно его катехоламиновой гипотезе,



при депрессии (особенно эндогенной) происходит значительное снижение активности адренергических структур мозга, что может определяться тремя факторами: снижением содержания НА в отдельных образованиях мозга, изменением соотношения его свободной (активной) и резервированной (неактивной) фракций или же уменьшением возбудимости адренергических рецепторов. По мнению Шильдкраута [349, 351], некоторые, если не все депрессии возникают в связи с абсолютным или относительным дефицитом КА, особенно НА в адренергических структурах мозга. Повышенное настроение, наоборот, может быть связано с избытком КА. В то же время Шильдкраут в развитии депрессии не отрицает роли кроме КА и иных факторов — изменений в обмене индолилалкиламинов и других медиаторов, психогенных воздействий и пр.

К настоящему времени накоплено значительное количество результатов исследований, которые подтверждают катехоламиновую гипотезу. Так, исследование экскреции с мочой 3-метокси-4-оксифенилэтиленгликоля (МОФЭГ), являющегося основным продуктом метаболизма в мозге НА, выявило его значительное снижение при депрессии и повышение при мании. Различия в экскреции этого метаболита расцениваются также как важный показатель дифференциальной диагностики разных клинических вариантов депрессивных состояний [366, 350]. При выздоровлении больных экскреция МОФЭГ нормализуется. В качестве подтверждения катехоламиновой гипотезы может служить антидепрессивное действие ряда фармакологических препаратов, усиливающих норадренергическую передачу нервного возбуждения, а также ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), способствующих повышению содержания биогенных аминов в мозге. По данным М. Д. Машковского и соавт. [129], антидепрессивный эффект отмечается и при введении больным пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>), который участвует в синтезе КА в качестве кофактора дофаминкарбоксилазы.

Подтверждением возможной роли дофаминергической системы в появлении положительных эмоций, развитии маниакальных состояний являются случаи возникновения гипомании у некоторых больных депрессией при приеме L-ДОФА в больших дозах (6—8 г) с резким увеличением при этом экскреции основного метаболита ДА — гомованилиновой кислоты (ГВК). Фузариновая кислота, снижающая синтез НА путем ингибирования дофамин-β-гидроксилазы (ДБГ) — фермента, катализирующего превращение ДА в НА, оказывает слабое облегчающее действие или же не оказывает его при мании, тогда как α-метил-*n*-тирозин, снижающий синтез как НА, так и ДА, обладает, по данным литературы, некоторым антиманиакальным эффектом. Эффективность при маниях фенотиазинов и бутирофенов, снижающих дофаминергическую передачу в мозге, свидетельствует о важной роли системы ДА при развитии этого состояния у некоторых больных. Имеющиеся сведения о терапевтической эффективности пред-



шественника КА — тирозина — также подтверждают важную роль катехоламинергических систем в патогенезе депрессивных состояний.

Следует в то же время отметить, что катехоламиновая гипотеза встречает и ряд возражений. Так, А. В. Вальдман<sup>1</sup> указывает, что некоторые экспериментальные факты свидетельствуют о независимости двух процессов — специфического связывания мелипрамина и других антидепрессантов и угнетения захвата НА. Кроме того, в свете катехоламиновой гипотезы, акцентирующей значение угнетения обратного захвата моноаминов антидепрессантами, накопление медиатора должно приводить к углублению тормозного влияния НА на мозговые нейроны. Однако поскольку истинные синапсы в мозге образует, по современным представлениям, лишь незначительная часть (около 5 %) норадренергических терминалей и, следовательно, выделяющийся НА не локализуется в синаптической щели, не ясно, в какой мере закономерности, установленные на периферических катехоламинергических синапсах, применимы к центральным нервным структурам. Не выявлена корреляция между способностью угнетать обратный захват моноаминов и развитием субчувствительности  $\beta$ -адренорецепторов при хроническом применении антидепрессантов, что также противоречит катехоламиновой гипотезе. Эти и другие факты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения нейрохимических механизмов эмоций.

Некоторые исследователи [302] пытались объяснить патогенез депрессий взаимодействием центральных норадренергических и холинергических систем. Согласно холинадренергической гипотезе при депрессиях преобладают холинергические, а при мании — адренергические механизмы. Однако клинические исследования не подтвердили эффективности антихолинергической активности антидепрессантов (многие из них вообще ею не обладают) при лечении депрессивных состояний.

В последние годы выдвинуто предположение [344] о существенной роли в патогенезе депрессий дефицита в мозге фенилэтиламина (ФЭА), который, являясь биогенным амином, способствует возникновению субъективно переживаемых положительных эмоций и оказывает активирующее (фенаминоподобное) воздействие на поведение. Однако вопрос о функциональной роли ФЭА в ЦНС и его значении в патогенезе депрессий остается недостаточно решенным. Сабелли с соавт. [344] отводит ему роль «контрансмиттера» НА, нейромодулятора, модифицирующего действие КА.

Гипотезы, пытающиеся связать патогенез депрессий с недостаточностью центральных индолилалкиламиновых, в первую очередь серотонинергических механизмов [317, 279, 354], возникли несколько позднее катехоламиновой гипотезы.

<sup>1</sup> Вальдман А. В. Новые данные о нейрохимических механизмах действия антидепрессантов. — Вестн. АМН СССР, 1982, № 1, с. 3—8.



Согласно данным, представленным в ряде статей и обзоров [15, 129, 138, 247, 50 и др.], на роль серотонина в патогенезе депрессий указывает значительное снижение содержания в спинномозговой жидкости и экскреции с мочой основного метаболита 5-ОТ—5-оксинидолилуксусной кислоты (5-ОИУК). Содержание триптофана и тирозина в жидкости, взятой из желудочков мозга больных депрессией, при меланхолии снижено, а при явлениях выраженной тревоги — повышено. Однако попытки лечить депрессивных больных триптофаном и 5-окситриптофаном дали противоречивые результаты. Наряду с сообщениями о весьма положительном эффекте, не уступающем действию мелипрамина, амитриптилина или ЭКТ, имеется ряд сообщений о незначительном их антидепрессивном влиянии.

Изучение концентрации кинуренинов в плазме крови больных депрессией не выявило различий по сравнению со здоровыми людьми. Однако при нагрузке триптофаном у больных депрессией кинуренинов выделяется значительно больше, чем у здоровых, что объясняется, по-видимому, их ингибирующим действием на содержание 5-ОТ в мозге и на поглощение его мозговой тканью. Согласно данным И. П. Лапина [121], основной причиной повышения экскреции кинуренинов является активация триптофанпирролазы печени вследствие гормональной индукции этого фермента глюкокортикоидами при состоянии стресса. В связи с этим состояния аффективного напряжения с чувством тревоги и страха требуют особого внимания при определении кинуренинов в клинике. По мнению М. Д. Машковского и соавт. [129], экскреция кинуренинов может коррелировать в большей степени с тяжестью этих состояний, чем с той или иной нозологической формой заболевания. Для понимания роли 5-ОТ в патогенезе депрессии имеют значение также экспериментальные данные, свидетельствующие, в частности, что амитриптилин оказывает блокирующее действие на постсинаптические серотониновые рецепторы ствола мозга, что предполагает повышение активности серотонинергической системы у депрессивных больных.

Таким образом, в отличие от первоначального представления о дефиците индолилалкиламинов при депрессивных состояниях возникли противоположные предположения о повышенной функциональной активности серотонинергических структур с гиперчувствительностью постсинаптических серотониновых рецепторов. Эксперименты на животных показывают, что повышение высвобождения серотонина в центральных нейронах сопровождается угнетением поведенческих реакций. Считается, что антисеротониновое действие антидепрессантов является одним из важнейших компонентов тимоаналептического их эффекта. Оно в полной мере выражается при длительном применении этих психотропных препаратов и обусловлено как адаптационными изменениями чувствительности рецепторов, так и собственно блокирующим (возможно, конкурентным) взаимодействием антидепрессантов с реакционными группами серотонинового рецептора.



Основываясь на данных о гиперактивности серотониновых рецепторов у депрессивных больных, Д. Шоу [354, 247] объясняет терапевтический эффект антидепрессантов уменьшением чувствительности серотониновых рецепторов, которое достигается или их блокадой, или развитием тахифилаксии к 5-ОТ, или повышением норадренергической активности, нейтрализующей серотонинергическую гиперактивность.

В последние годы высказываются предположения о том, что ведущим нейромедиаторным фактором в патогенезе депрессий является гиперчувствительность не только серотонинергических, но и постсинаптических норадренергических рецепторов.

Рядом исследователей [325 и др.] было показано, что вещества, вызывающие депрессию (резерпин и др.), повышают функциональную активность норадренергических рецепторов, связанных с аденилатциклазной системой, что сопровождается увеличением плотности  $\beta$ -адренергических рецепторов (т. е. увеличением числа участков связывания). Наоборот, антидепрессанты — блокаторы обратного нейронального захвата НА уменьшают чувствительность систем цАМФ, стимулируемой НА; при этом плотность  $\beta$ -адренергических рецепторов уменьшается. Основанные на этих и других результатах исследований предположения о патологическом изменении рецепторной чувствительности при аффективных заболеваниях представляют большой интерес, так как открывают новые подходы к пониманию молекулярных механизмов депрессии и механизмов действия антидепрессантов разных групп.

Таким образом, к настоящему времени наиболее разработана моноаминергическая теория патогенеза депрессий. Причем большинство авторов полагают, что при разных депрессиях могут быть нарушены преимущественно либо адренергические, либо серотонинергические механизмы, либо и те и другие вместе. Некоторые исследователи [317, 277] считают, что настроение контролируется в первую очередь серотонинергическими механизмами, а психомоторная активность — адренергическими. Другие авторы [72, 101, 271, 272] высказывают мнение, что НА-система мозга играет ведущую роль в формировании эмоционально-отрицательных состояний (тревоги, страха и др.), в то время как 5-ОТ-система оказывает противоположное влияние на эти состояния, определяя возникновение положительных эмоций.

Повышением функциональной серотониновой активности можно объяснить симптомы анорексии (серотонинвысвобождающие средства уменьшают потребление пищи), гиперсомнии (серотониновые нейроны играют важную роль в поддержании медленноволнового сна), уменьшение сексуальной активности (серотониновые системы тормозят сексуальную активность), а также другие клинические проявления депрессивных состояний [129]. Моноаминергическая дисфункция при депрессии проявляется также в ряде других клинических симптомов, на которые часто не обра-



щают достаточного внимания. Перечисленные ниже симптомы представляют своеобразную шкалу признаков в клинической картине, отражающих зависимость депрессивных состояний от патологических изменений функциональной активности моноаминергических систем мозга. К этим симптомам относятся: медленное жевание, стереотипии и дискинезии; акатизия; потеря подвижности; головные боли; нарушения сексуальности; легкий тремор конечностей и языка, наблюдаемый при некоторых меланхолических состояниях; синдром Парино (паралич вертикальных движений глазных яблок, связанный с параличом конвергенции); слюнотечение; гипотермия; миоз; снижение сухожильных рефлексов; мышечная гипотония; потеря пиломоторного рефлекса Тома; ортостатическая гипотензия; окулокардиальный рефлекс; нарушения сна; замедленное дыхание; повышенная чувствительность к шуму; дисмнезия, касающаяся недавних событий; дисфагия [277].

Следует в то же время отметить, что нейромедиаторные системы мозга находятся в сложном динамическом взаимодействии, так что воздействие на какое-то звено одной системы приводит к отраженным изменениям в других системах. Существуют достаточно четкие реципрокные отношения между серотонинергической системой ядер шва и норадренергическими нейронами синего пятна. Отмечают различную функциональную роль дорсальной и вентральной норадренергических систем мозга, а также тесную связь холин-, дофамин- и ГАМК-ергических механизмов в мезолимбической и нигростриатной системах. Ни одно психотропное средство, в том числе и антидепрессанты, не оказывают избирательного воздействия на какое-либо определенное нейрхимическое звено. Все это весьма затрудняет понимание биологических основ эмоциональных переживаний.

Весьма примечательно, что моноаминергические гипотезы создавались для объяснения патогенеза эндогенных депрессий. Предполагалось, что возникающий в мозге больных дефицит КА или 5-ОТ определяется наследственными механизмами. Так, Файв [285] подчеркивает, что расстройства настроения обусловлены нарушением химического баланса в организме, который в свою очередь зависит от генетических факторов. Средовые и другие факторы, по мнению автора, не имеют этиологического значения. Сильные стрессы могут лишь сыграть роль пускового механизма — они дают толчок к действию того генетически контролируемого биохимического аппарата, который ответствен за аффективные нарушения. Такой же точки зрения придерживаются Д. Шоу [247] и ряд других авторов.

В. Ф. Десятников с соавт. [79] высказывает предположение, что при эндогенной депрессии, как и при депрессии реактивной, включаются общие механизмы дистресса (патологического стресса). Первичным пусковым механизмом, включающим дистресс у больных эндогенной депрессией, может быть, по мнению авторов, генетическая неполноценность обмена ферментов и биогенных



аминов, а также генетически низкий порог адаптации мозгового аппарата эмоций (лимбико-ретикулярного комплекса).

Вопрос о роли в патогенезе депрессий изменений активности ферментных систем (МАО и КОМТ) окончательно не решен. Большинство авторов, изучающих этот вопрос, получили весьма противоречивые данные. Ряд исследователей [329, 278, 276, 19 и др.] подчеркивают отсутствие различий в активности МАО у больных эндогенной моно- и биполярной психотической депрессией, невротической депрессией и у здоровых людей. Прямой связи изменений активности КОМТ с депрессивными состояниями не установлено. При некоторых формах депрессий снижение активности КОМТ может быть вызвано уменьшением реактивности КА-рецепторов, с которым КОМТ прочно связана [276].

Что же касается дефицита в мозге моноаминов, то оказалось, что он может наблюдаться не только при эндогенной депрессии, но и при депрессивных состояниях иного генеза. Более того, на очевидное сходство нейрофизиологических основ эмоций человека и животных указывают факты снижения уровня НА и 5-ОТ как в мозге людей, покончивших жизнь самоубийством в состоянии депрессии, так и в мозге животных (обезьян), у которых депрессия была вызвана путем зоосоциальной изоляции [41, 170].

Согласно экспериментальным данным И. П. Анохиной [14], у животных уже в начале развития эмоционального стресса происходит возбуждение норадренергических и серотонинергических структур гипоталамуса и среднего мозга, что ведет к значительному уменьшению содержания этих нейромедиаторов в указанных областях мозга. После прекращения стресс-воздействия функциональное состояние центральных серотонинергических структур восстанавливается довольно быстро, а нарушение деятельности центральных адренергических элементов — более длительно. Через 18 ч после стресса, по данным автора, отмечается еще значительное изменение содержания НА в мозге и наблюдаются даже углубление и генерализация процесса, вовлечение в него адренергических элементов коры мозга.

В результате проведенных О. П. Угаровой [213] в нашей лаборатории исследований было установлено, что в эксперименте на животных (белых крысах) путем воздействия стресс-раздражителей можно создать разные модели эмоционального стресса — как с избытком, так и с дефицитом КА в крови и отдельных структурах мозга. Как следует из табл. 2, при 1-й модели стресса, созданной воздействием на крыс звукового раздражителя (электрического звонка) силой 80 дБ при экспозиции 30 с, происходит резкое снижение содержания НА во всех исследованных структурах (новой коре, гипоталамусе и стволе мозга). Падает в 2—3 раза содержание КА и в крови животных. Частота сердечных сокращений при этом замедляется в среднем на 5 %. При 2-й модели стресса, вызванной погружением животных с прикрепленным к ним грузом, равным 20 % массы тела, в сосуд с водой на 5 мин, изменения содержания КА в крови и отдельных образо-



Таблица 2. Изменения содержания катехоламинов (А и НА, мкг/л; 5-ОТ, мкг/мл; 11-ОКС, мкг%) в крови и катехоламинов (мкг/г ткани) в отдельных структурах мозга у белых крыс при разных моделях эмоционального стресса

Субстрат	Биохимический показатель	Функциональное состояние животных		
		Норма	1-я модель стресса	2-я модель стресса
Кровь	А	$1,06 \pm 0,111$	$0,55 \pm 0,036^*$	$5,14 \pm 0,22^*$
	НА	$1,55 \pm 0,157$	$0,42 \pm 0,069^*$	$2,87 \pm 0,32^*$
	5-ОТ	$0,146 \pm 0,013$	$0,147 \pm 0,007$	$0,400 \pm 0,028^*$
	11-ОКС	$34,1 \pm 3,3$	$40,5 \pm 2,8$	$60,2 \pm 5,2^*$
Новая кора	А	$0,01 \pm 0,0015$	$0,0154 \pm 0,0011$	$0,010 \pm 0,002$
	НА	$0,067 \pm 0,0120$	$0,0381 \pm 0,0001^*$	$0,093 \pm 0,0021^*$
Гипоталамус	А	$0,034 \pm 0,1$	$0,061 \pm 0,0042^*$	$0,080 \pm 0,0083^*$
	НА	$0,319 \pm 0,037$	$0,176 \pm 0,009^*$	$0,551 \pm 0,03^*$
Ствол (средний мозг)	А	$0,018 \pm 0,0035$	$0,025 \pm 0,004$	$0,02 \pm 0,001$
	НА	$0,078 \pm 0,007$	$0,016 \pm 0,002^*$	$0,078 \pm 0,0043^*$

Примечание. Звездочкой отмечены статистически достоверные сдвиги показателей по сравнению с нормой ( $n = 64$ ).

ваниях мозга по сравнению с таковыми при 1-й модели имеют противоположную направленность. В возникающей стрессовой ситуации происходит выброс в кровь А (в 5 раз выше условной нормы), почти в два раза увеличивается содержание в крови НА и 11-ОКС, А и НА в гипоталамусе и НА в новой коре.

Таким образом, представленные выше данные литературы и результаты исследований, проведенных в нашей лаборатории, свидетельствуют о функционально-динамических изменениях в адренергических и серотонинергических структурах мозга при отрицательных эмоциональных состояниях у человека и животных, зависящих, по-видимому, от характера гомеостатических сдвигов в организме при воздействии патогенных факторов.

Важно подчеркнуть, что независимо от особенностей воздействия на организм самых различных патогенных факторов, включаются одни и те же нейрхимические механизмы эмоционального реагирования. Этот факт свидетельствует, по-видимому, не о первичном, а о вторичном, причем целостном, вовлечении эмоциональной сферы в патологический процесс при депрессиях у человека и эмоциональном стрессе у животных.

#### НАПРАВЛЕННОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СДВИГОВ НА РАЗНЫХ УРОВНЯХ СИСТЕМЫ САМОРЕГУЛЯЦИИ ОРГАНИЗМА

Для изучения зависимости возникающих отрицательных эмоциональных состояний от характера воздействующего патогенного фактора (эндогенного, психогенного, соматогенного) и происходящих гомеостатических сдвигов в организме проводилось



исследование у депрессивных больных функциональных сдвигов на разных уровнях системы саморегуляции организма, которые сопоставлялись с модальностью субъективно переживаемого отрицательного аффекта (тревоги, страха, тоски или их сочетаний).

Совершенно очевидно, что для выяснения функционального состояния как центральных, так и периферических звеньев системы саморегуляции у депрессивных больных исследование должно быть комплексным и охватывать по возможности наиболее важные системы организма, участвующие в регуляторных процессах и играющие важную роль в приспособительной его деятельности. Вот почему исследование больных, находившихся в депрессивном состоянии, включало регистрацию биоэлектрической активности мозга, учет функционального состояния сердечно-сосудистой системы и вегетативной нервной системы, изменений обмена биогенных аминов (КА и 5-ОТ), а также углеводного, жирового, газового и некоторых других видов обмена.

Экскрецию КА — А, НА и ДА, а также их предшественника ДОФА исследовали в одной порции суточной мочи флюорометрическим методом [128], экскрецию ВМК — методом хроматографии [281], ДОМК — по методу Мияке с соавт. [332], МН+НМН — по Пизано [341]. Содержание в крови 5-ОТ определяли нингидриновым флюорометрическим методом [359], 5-ОИУК — по Уденфреду [374]. Подсчет КА, ДОФА, МН+НМН, ДОМК осуществлялся в микрограммах в сутки; ВМК, 5-ОИУК — в миллиграммах в сутки; 5-ОТ — в микрограммах на 1 мл крови, А и НА — в микрограммах на 1 л крови. Кроме того, у испытуемых проводилось исследование высшей нервной деятельности (данные речедвигательной методики) и темновой адаптации зрительного анализатора. Показатели лабораторных исследований сопоставлялись с особенностями клинической картины депрессии, характером болезни, возрастом больных.

Исследование биоэлектрической активности мозга позволяет установить функциональное состояние коры больших полушарий, а также в известной мере судить о функциональном тоне подкорковых образований, прежде всего неспецифической системы мозгового ствола.

Следует отметить, что, судя по литературе, данные о биоэлектрической активности мозга у больных МДП в депрессивной фазе носят довольно противоречивый характер, что, возможно, объясняется тем, что при ЭЭГ-исследованиях различные депрессивные синдромы и заболевания искусственно объединяются в одну группу без учета клинических особенностей и этапа болезни.

В результате таких исследований одни авторы обнаружили довольно грубую патологию в ЭЭГ (диффузные и локальные пароксизмальные  $\theta$ - и  $\delta$ -колебания, острые волны). Другие утверждают, что для депрессии характерен сдвиг спектра волновых форм в сторону низкочастотного  $\alpha$ -ритма или же, по иным



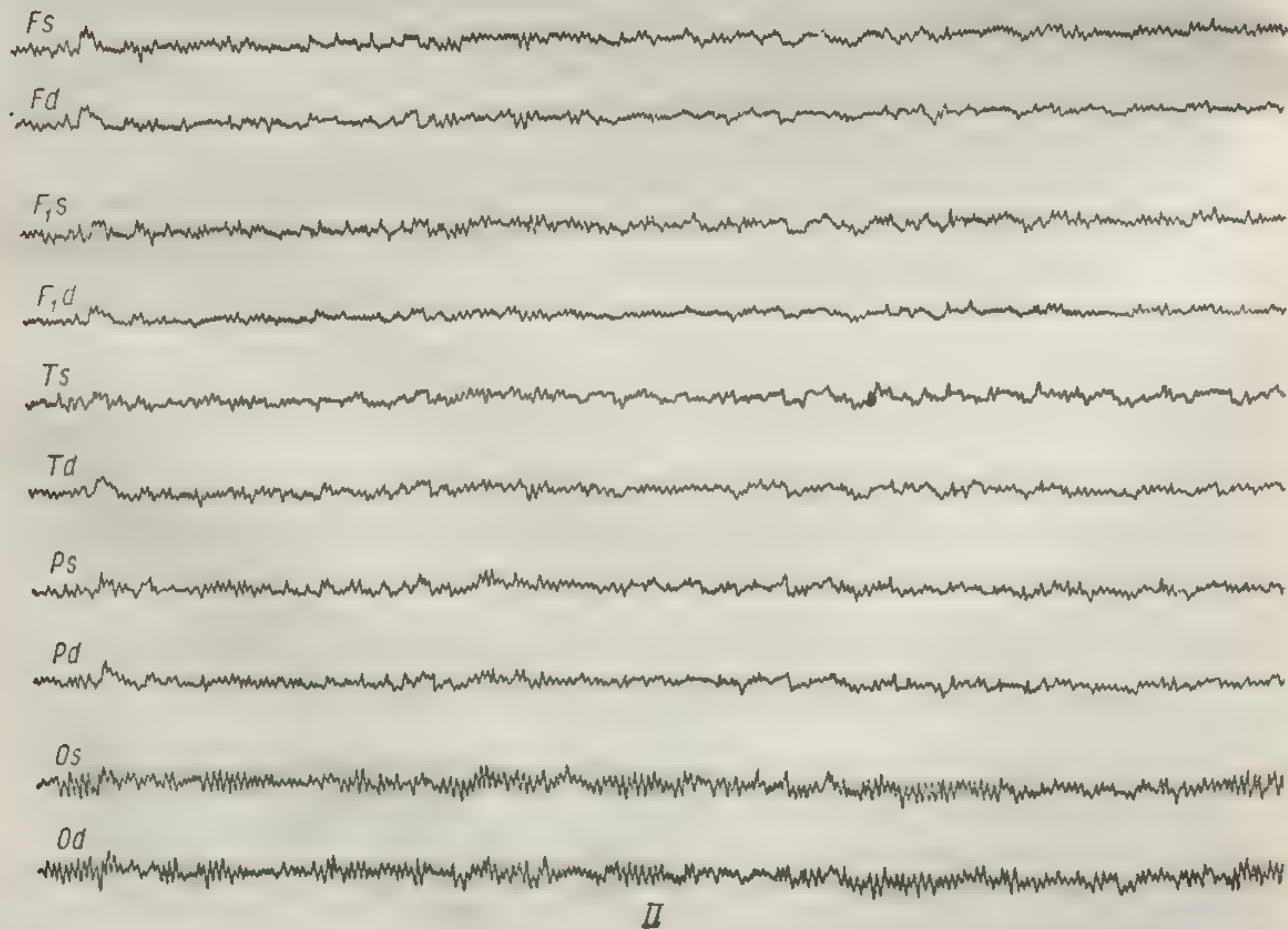
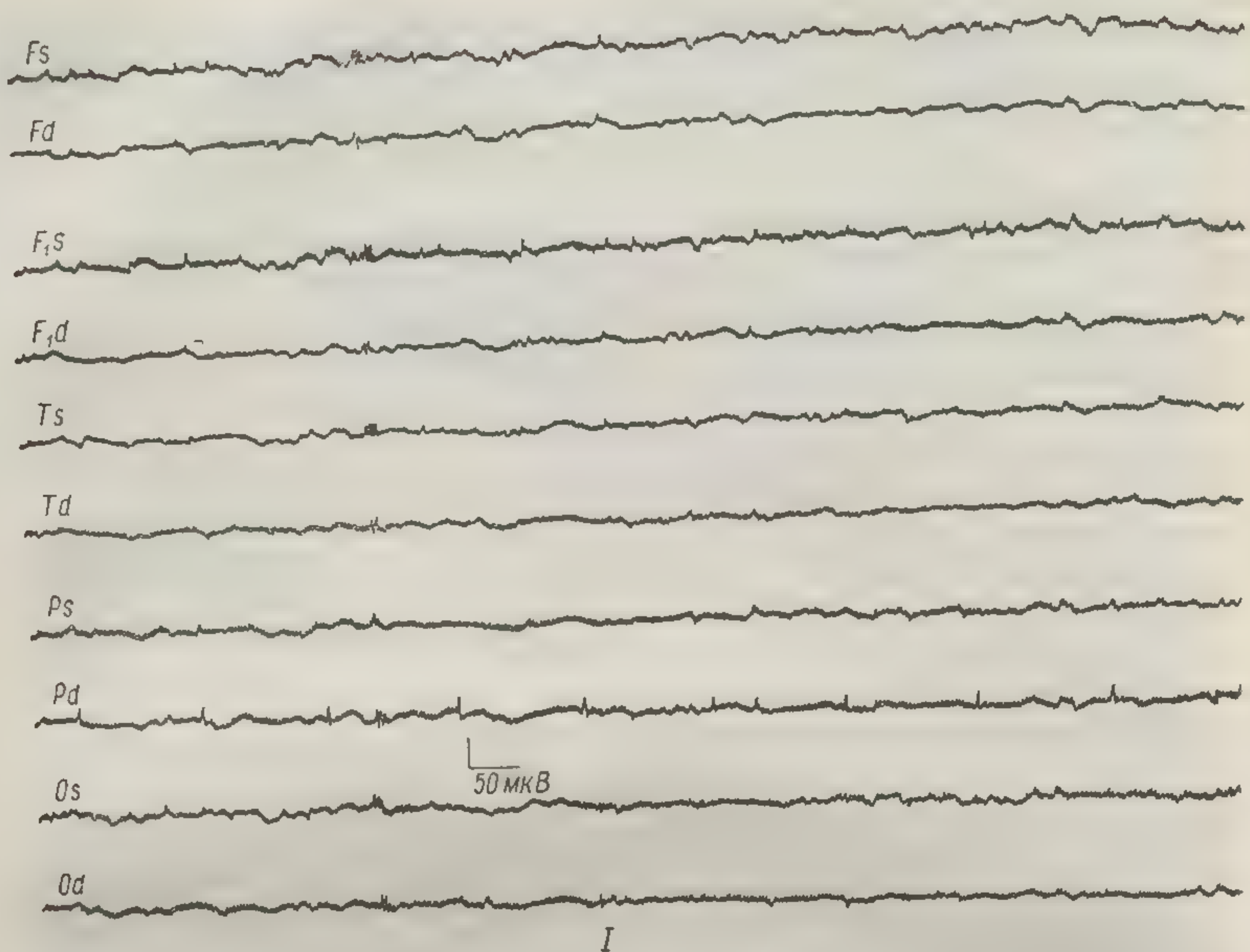
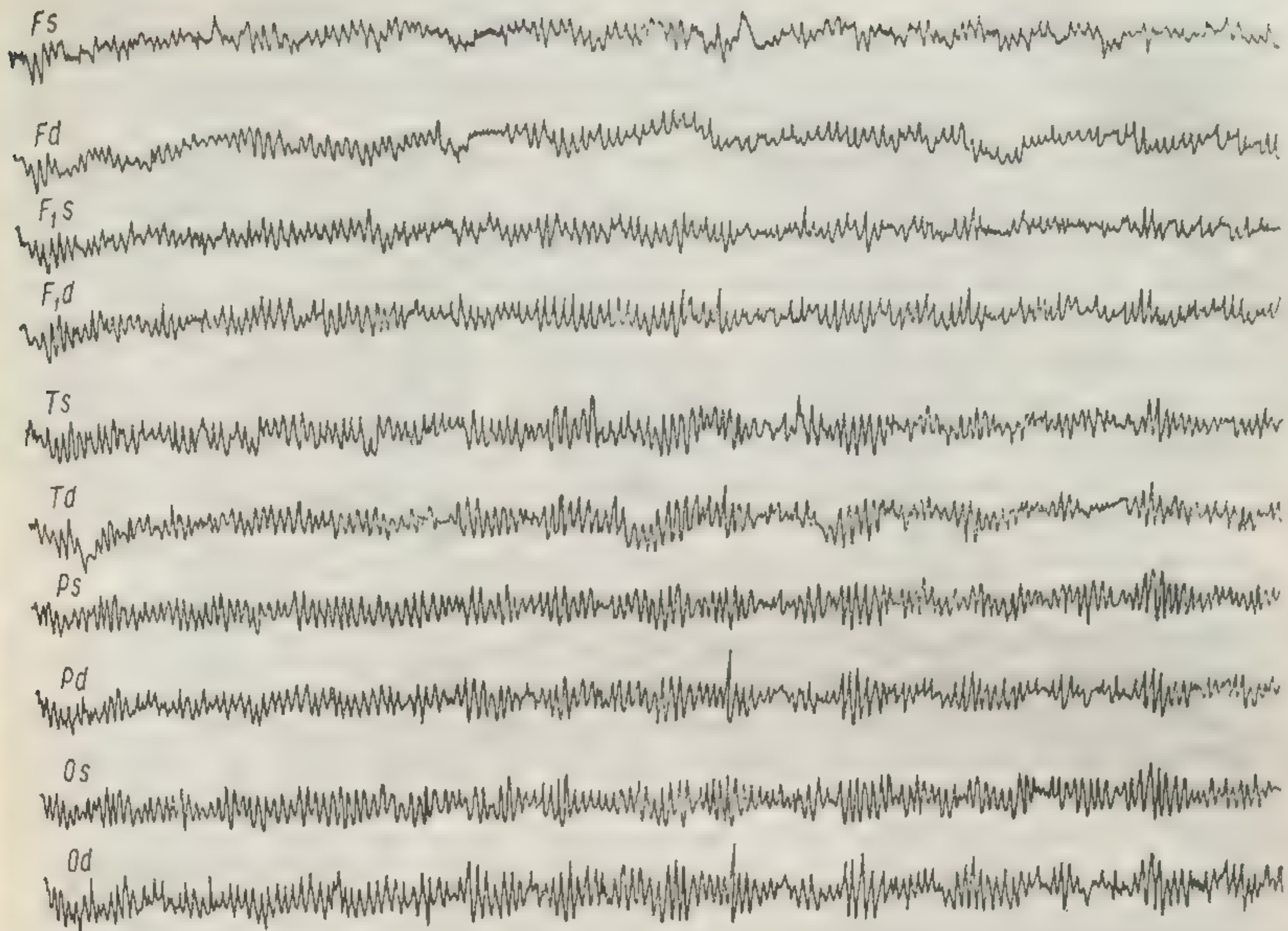


Рис. 1. Осн  
Отведения: F

данным, -  
авторы у  
отличающ  
состояни  
Испол  
изучение  
органов  
ниях, ве  
В резул  
64, 178,  
МДП в  
лены сл  
головног  
I тип  
зается э  
процессо  
ирует  
отноше  
ных волн  
ритм.





### III

Рис. 1. Основные типы ЭЭГ (I, II, III) у больных при депрессивных состояниях: Отведения: FF<sub>1s</sub> и FF<sub>1d</sub> — левое и правое лобные; TsTd — левое и правое височные; Ps, Pd — левое и правое теменные; Os, Od — левое и правое затылочные.

данным, — в диапазон быстрых асинхронных колебаний. Третьи авторы указывают на отсутствие каких-либо ЭЭГ-показателей, отличающих здорового человека от больного в депрессивном состоянии.

Использованный нами методический подход, т. е. комплексное изучение и сопоставление данных о функциональном состоянии органов и систем организма больных при депрессивных состояниях, выгодно отличается от описанных выше исследований. В результате проведенных исследований [180, 181, 189, 176, 177, 34, 178, 191, 33, 32], начатых еще в середине 60-х годов, у больных МДП в возрасте 20—40 лет в депрессивном состоянии установлены следующие основные типы биоэлектрической активности головного мозга (рис. 1).

I тип ЭЭГ — так называемая плоская кривая — характеризуется значительным снижением амплитуды биоэлектрических процессов (ниже 30—35 мкВ). В коре больших полушарий доминирует низковольтная асинхронная активность с различным соотношением  $\beta$ -,  $\alpha$ -колебаний и отдельных уплощенных медленных волн. У большинства больных отмечается преимущественно  $\beta$ -ритм. Низковольтные медленные волны в виде отдельных



экземпляров обычно наблюдаются в височно-теменных отделах, а группы высокочастотных  $\alpha$ -волн регистрируются в затылочных отделах мозга. Характерна также ареактивность при воздействии световых и звуковых раздражителей.

II тип ЭЭГ — «промежуточный» — отличается от предыдущего наличием регулярного или группового  $\alpha$ -ритма разной частоты, но в амплитудном диапазоне 35—60 мкВ.  $\alpha$ -Ритм отмечается либо только в затылочных (затылочно-теменных) отделах, либо же распространяется и на передние отделы мозга со слабо выраженным амплитудным градиентом. Нередко кривая по зональному распределению  $\alpha$ - и  $\beta$ -волн не отличается от ЭЭГ здоровых людей. У некоторых больных в височно-теменных областях коры мозга регистрируются симметрично протекающие в обоих полушариях медленные колебания в частотном диапазоне  $\theta$ - и  $\delta$ -волн. Амплитуда их обычно не превышает 35—40 мкВ.

III тип ЭЭГ — «синхронизированный» — характеризуется доминированием во всех отделах коры больших полушарий синхронизированного или гиперсинхронизированного низкочастотного (7,5—8,5 кол/с)  $\alpha$ -ритма с амплитудой 60—120 мкВ. Лобно-затылочный амплитудный градиент обычно сохраняется — напряжение  $\alpha$ -волн достигает наибольших величин в задних отделах мозга. Могут также наблюдаться отдельные билатерально-синхронные вспышки  $\theta$ - и  $\delta$ -волн амплитудой 45—80 мкВ в височных областях мозга.

Латентный период депрессии  $\alpha$ -волн при воздействии светового раздражителя у больных со II и III типами ЭЭГ увеличен до 0,5—0,9 с (при норме 0,05—0,3 с). Нередко вместо депрессии  $\alpha$ -волн может регистрироваться парадоксальная реакция в виде крупных медленных колебаний. При прерывистой фотостимуляции усвоение ритма наблюдается в диапазоне низких частот (5—8 Гц).

Таким образом, при эндогенной депрессии могут наблюдаться разные типы биоэлектрической активности мозга, причем частотный диапазон биопотенциалов довольно широкий — от высокочастотных десинхронизированных колебаний до синхронизированного и гиперсинхронизированного  $\alpha$ -ритма с билатеральными вспышками  $\theta$ - и  $\delta$ -волн. Довольно характерным для депрессии в рамках МДП является отсутствие локальной или гомолатеральной активности — напротив, отмечается в большей или меньшей степени выраженная тенденция к генерализованной активности, т. е. распространению по всем отделам коры больших полушарий сходных по частоте и амплитуде потенциалов, симметрично возникающих в обоих полушариях.

При сопоставлении указанных выше типов биоэлектрической активности мозга с результатами других лабораторных исследований, а также с особенностями клинической картины депрессии у больных получены следующие данные. У испытуемых с I типом ЭЭГ отмечалось резко выраженное аффективное напряжение с тревожными явлениями (тревога, страх, двигатель-



Таблица 3. Характеристика обмена биогенных аминов (КА и 5-ОТ) у больных маниакально-депрессивным психозом в возрасте 20—40 лет с разными формами депрессивных состояний и типами ЭЭГ

Субстрат	Биохимический показатель	Здоровые испытуемые (n=23) 20-40 лет	Больные МДП (n=126)		
			I тип ЭЭГ	II тип ЭЭГ	III тип ЭЭГ
Кровь	А	$0,395 \pm 0,042$	$0,770 \pm 0,09^*$	$0,570 \pm 0,032^*$	$0,11 \pm 0,004^*$
	НА	$0,970 \pm 0,120$	$1,740 \pm 0,24^*$	$0,780 \pm 0,08$	$0,44 \pm 0,102^*$
	5-ОТ	$0,146 \pm 0,004$	$0,120 \pm 0,008^*$	$0,104 \pm 0,012^*$	$0,137 \pm 0,011$
Моча	А	$5,10 \pm 0,49$	$7,88 \pm 1,4$	$5,87 \pm 0,9$	$4,2 \pm 0,40$
	НА	$35,70 \pm 2,17$	$57,10 \pm 4,44^*$	$23,80 \pm 4,04$	$13,2 \pm 2,9^*$
	ДОФА	$47,10 \pm 3,1$	$67,70 \pm 7,1^*$	$50,10 \pm 5,1$	$63,7 \pm 8,2$
	ДА	$356 \pm 40,1$	$498 \pm 38^*$	$357 \pm 30,2$	$152 \pm 39,2^*$
	МН+				
	+НМН	$610 \pm 21$	$885 \pm 90^*$	$688 \pm 92$	$585 \pm 23$
	ДОМК	$608 \pm 22$	$845 \pm 90,1^*$	$524 \pm 61$	$760 \pm 101$
	ВМК	$2,7 \pm 0,12$	$4,3 \pm 0,31^*$	$3,73 \pm 0,4^*$	$1,28 \pm 0,51^*$
	5-ОИУК	$4,1 \pm 0,55$	$4,46 \pm 0,63$	$2,68 \pm 0,36^*$	$6,87 \pm 0,51^*$

Примечание. Звездочкой отмечены статистически достоверные сдвиги показателей по сравнению с нормой.

ное беспокойство, растерянность, иногда депрессивная скачка идей и т. п.), т. е. разные варианты тревожно-депрессивного и ажитированного синдромов (см. гл. 1). У большинства больных отмечалась тахикардия ( $96 \pm 6$  уд/мин), повышалось систолическое ( $140 \pm 12$  мм рт. ст.) и в меньшей степени — диастолическое ( $84 \pm 5$  мм рт. ст.) артериальное давление. Довольно характерным для больных является сдвиг функционального состояния вегетативной нервной системы в сторону гиперсимпатикотонии, о чем свидетельствует положительное значение индекса Кердо ( $+20$ ,  $+30$ ), отсутствие изменений или же учащение пульса при пробе Даньини—Ашнера, а также выраженный кожно-гальванический рефлекс, возникающий в виде двух-трехфазных высокоамплитудных колебаний.

На повышение активности центральных и периферических звеньев симпатико-адреналовой системы у больных с I типом ЭЭГ указывают и результаты исследований катехоламинов [214—216, 219, 34, 33, 181, 189], проведенных Л. С. Ушеренко. Как следует из табл. 3, при тревожных и тревожно-ажитированных состояниях в крови больных отмечается резкое повышение содержания А и НА (почти в 2 раза выше по сравнению с контролем). В значительной степени увеличивается экскреция А, НА, ДА и ДОФА, а также метаболитов КА—ДОМК, ВМК, МН+ +НМН. Следовательно, при тревожных состояниях с высоким аффективным напряжением происходит интенсификация обмена КА в целом. Довольно типичным является также преобладание функциональной активности адренергической системы над серотонинергической (уровень 5-ОТ в крови больных статистически достоверно снижен).



Противоположная картина отмечается у больных с III («синхронизированным») типом ЭЭГ. У большинства больных наблюдался меланхолический (88,2 % случаев) или (реже) тревожно-меланхолический (11,8 % случаев) синдромы. Для психопатологической структуры депрессии у таких больных характерно сочетание выраженного аффекта тоски, идеаторной и моторной заторможенности, достигающий в отдельных случаях состояния депрессивного ступора. У ряда больных, кроме того, наблюдалось появление в виде кратковременных эпизодов чувства тревоги (более подробная характеристика меланхолического и тревожно-меланхолического синдрома представлена в главе 1).

У больных с данным типом ЭЭГ в 50 % случаев отмечается брадикардия ( $68 \pm 7$  уд/мин) либо частота сердечных сокращений находится в пределах нормы (31,3 % случаев) и лишь при эпизодически возникающей тревоге (чаще в виде тревожных опасений) пульс учащается. У большинства больных (60,5 % случаев) наблюдается выраженная ваготония, на что указывает значительное замедление сердечных сокращений при пробе Даньини-Ашнера, отрицательные значения ( $-6$ ,  $-10$ ,  $-40$ ) вегетативного индекса Кердо, слабая выраженность или же полное отсутствие кожно-гальванического рефлекса. У 33,3 % больных отмечается нормотония и лишь в немногих случаях (6,2 %) регистрируется слабая симптоматикотония. Иначе говоря, для большинства больных с III типом ЭЭГ характерно снижение сосудистого тонуса, нормотонические и ваготонические вегетативные реакции.

Эти данные коррелируют со значительным падением уровня КА (А и НА) в крови (см. табл. 3) и экскреции НА. При ступорозных состояниях снижается также экскреция ДОФА, ДА и ВМК, т. е. снижен обмен КА в целом. В других случаях (с менее выраженным меланхолическим синдромом) пониженному уровню НА соответствует высокое содержание ДА и ВМК. Это указывает на то, что снижение уровня НА может быть обусловлено, с одной стороны, активацией катаболизма КА, а с другой — угнетением процессов синтеза (в результате торможения перехода ДА в НА). Обращает на себя внимание преобладание активности серотонинергической системы над адренергической (содержание 5-ОТ в пределах нормы, а НА — снижено) при тоскливых состояниях.

Группа больных со II типом ЭЭГ по клинической характеристике депрессивного состояния и данным лабораторных исследований занимает промежуточное положение между представленными выше крайними вариантами ЭЭГ. Наиболее характерным для психопатологической картины депрессии для этих больных является разное сочетание витального чувства тревоги и тоски («тревожная тоска») при отсутствии выраженного аффективного напряжения, так же как идеаторного и моторного торможения. В ряде случаев в психопатологической структуре депрессии преобладали явления психической анестезии. Клиническими разновидностями депрессивных состояний у больных МДП являлись



разные формы тревожно-депрессивного синдрома с ипохондрическими сверхценными идеями, фобическими и сенестопатическими проявлениями, симптомами навязчивости, выраженной астении или анергии, а также с преобладанием висцеро-вегетативных нарушений; тревожно-меланхолический и анестетический синдромы.

У большинства больных со II типом ЭЭГ (76,9 % случаев) сосудистый тонус несколько повышен. Для функционального состояния вегетативной нервной системы довольно типичным является нормотония или же чаще слабо выраженная симпатикотония, чему соответствует повышенное содержание А в крови, некоторое повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений. Уровень НА в крови и особенно в моче снижается, что может быть связано с интенсификацией процессов распада (но не в такой степени, как у больных с меланхолическим синдромом). Довольно характерным для этой группы больных является статистически достоверное снижение содержания 5-ОТ в крови и 5-ОИУК в моче.

Таким образом, представленные выше данные указывают на существование у больных МДП в депрессивном состоянии довольно четкой корреляции между характером биоэлектрической активности головного мозга, сосудистым и вегетативным тонусом, направленностью обмена биогенных аминов, с одной стороны, и клинической (психопатологической) картиной, — с другой. Выраженное аффективное напряжение с тревогой, страхом, двигательным беспокойством, растерянностью сопровождается доминированием в ЭЭГ стойкого низкоамплитудного асинхронного высокочастотного ритма, значительным повышением функциональной активности симпатико-адреналового гомеостатического механизма, интенсификацией обмена КА и снижением содержания 5-ОТ в крови. Наоборот, при преобладании в клинической картине депрессии явлений идеаторного и моторного торможения, развитии выраженного витального чувства тоски в ЭЭГ наблюдается генерализованная синхронизация и гиперсинхронизация биопотенциалов, происходит изменение вегетативной направленности соматических процессов в сторону парасимпатикотонии, значительно снижается уровень КА в крови и моче; содержание 5-ОТ в крови остается в пределах нормы. Независимо от степени аффективного напряжения (значительного или слабо выраженного) отрицательный знак аффекта не меняется — изменяется лишь его модальность: от крайнего субъективного переживания невыносимой тревоги, страха, угрозы существования до глубокого витального чувства тоски, безмерной скорби, безысходности, окаменелости.

#### ВЫСШАЯ НЕРВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ МЕЖЦЕНТРАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

В зависимости от модальности депрессивного синдрома — тревожного, с ярко выраженным аффективным напряжением протопатического характера и гиперсимпатикотонией, или меланхоли-



ческого, с резким преобладанием в клинической картине тормозной симптоматики — у больных МДП выявлены [25, 28, 34] существенные различия как условных, так и безусловных рефлексов.

У больных с тревожно-депрессивным синдромом наблюдается повышенная возбудимость в сфере безусловных рефлексов. Безусловные двигательные и сосудистые, оборонительные рефлексы у этих больных характеризуются низким порогом возбудимости, коротким латентным периодом, большой величиной и устойчивостью реакции при многократном повторении воздействия раздражителя. Повышение возбудимости имеет место как в моторной, так и в сенсорной сферах. Болевое раздражение усиливает общее возбуждение больных.

При меланхолических состояниях с выраженными явлениями психомоторной заторможенности отмечается снижение возбудимости указанных безусловных рефлексов. Это проявляется в повышении порога возбудимости, удлинении латентного периода и малой величине реакции. Болевое чувство (при электрокожном раздражении) у таких больных снижено. Однако в отдельных случаях при явно выраженной психомоторной заторможенности болевые реакции могут носить гиперпатический характер. При этом действие болевого раздражителя может вызвать внезапный переход депрессии в меланхолическое возбуждение, как бы вскрывающий эмоциональное напряжение, таившееся за внешней моторной заторможенностью, которое выражалось в аффекте тоски и тревоги, оживлении бредовых идей (самообвинения и самоуничтожения) и появлении или обострении суицидальных тенденций на фоне значительного повышения тонуса симпатической нервной системы. Эти факты показывают, что у некоторых депрессивных больных с выраженной моторной заторможенностью может отмечаться повышенная возбудимость сенсорных и вегетативных отделов центральной нервной системы.

Произвольная задержка (торможение) безусловной оборонительной реакции на болевое раздражение у тревожных больных, как правило, не удается; далеко не всегда осуществляется задержка этого рефлекса и при депрессии с выраженной психомоторной заторможенностью. Эти данные свидетельствуют, по-видимому, об утрате у больных регулирующих (тормозных) влияний со стороны коры головного мозга на подкорку. При исследовании соотношения силы действующего раздражителя и величины условной реакции («закон силы») у тревожных больных выявлена уравниательная фаза, а у больных с глубокой заторможенностью и аффектом тоски — наркотическая фаза.

Последовательное торможение у депрессивных больных выражено весьма резко и удерживается длительное время после воздействия тормозного раздражителя. Недостаточность внутреннего торможения у больных в депрессивном состоянии ярко проявляется в растормаживании дифференцировки под влиянием экстрараздражителей. В подавляющем большинстве случаев



обнаруживается постоянное растормаживание под влиянием постороннего раздражителя, причем и при многократном повторении его. Условное торможение у больных в депрессивной фазе вырабатывается со значительным трудом — прочный условный тормоз удается получить лишь при длительной и систематической тренировке.

Многие исследователи [94, 28, 195, 92, и др.] обращают внимание на значительную затрудненность в образовании условных рефлексов, наблюдаемую у депрессивных больных. Новые рефлексы образуются медленно и отличаются непостоянством и непродолжительностью, латентный период их увеличен. Угасание же условных рефлексов наступает быстрее, чем в норме, а восстановление идет медленнее. Угасательное торможение иррадирует на бо́льшую область, чем у здоровых, длится дольше и концентрируется очень медленно [94]. В то же время, согласно данным литературы, больным МДП не свойственна та обычная истощаемость нервной деятельности, которая наблюдается при астенических состояниях разного генеза. Более того, депрессивные больные при выполнении какой-либо задачи постепенно «вработываются», и в процессе работы работоспособность у них не только не снижается, а, наоборот, повышается.

В результате исследования у депрессивных больных сложных форм высшей нервной деятельности Е. А. Рушкевич [161, 32, 34] и Б. А. Запоточный [91, 92, 191, 219] установили, что при меланхолических состояниях отмечается сдвиг в сторону процесса торможения в обеих сигнальных системах, а при тревожных состояниях наряду с выраженными явлениями торможения во второй сигнальной системе наблюдается сдвиг в сторону возбуждательного процесса в первой сигнальной системе. При меланхолических состояниях по сравнению с тревожно-депрессивными синдромами отмечается больший сдвиг баланса между основными процессами в сторону торможения во второй сигнальной системе. При этом благодаря указанным изменениям баланса основных нервных процессов в обеих сигнальных системах у депрессивных больных происходит, как было показано В. П. Протопоповым и Е. А. Рушкевичем [155, 162], снижение и аналитической, и синтетической функций коры больших полушарий головного мозга, которые, как правило, проявляются вместе при разных депрессивных состояниях. Причем нарушение одной из этих функций может преобладать над нарушением другой.

На существование у депрессивных больных наряду с изменениями в мотивационной сфере (нерешительность, избегание ответственности, чрезмерная зависимость и пр.) нарушений интеллектуальных функций обращают внимание многие психологи. В частности, рядом исследователей подчеркивается, что у больных в депрессивном состоянии довольно характерным является расстройство концентрации внимания, снижение продуктивности познавательных процессов и способности к абстрактному мышлению [342]. Некоторые авторы [275] отмечают, что в отличие от



психологических тестов (ТАТ, ММРІ и др.) тест цветового выбора позволяет выявить степень выраженности депрессии — большинство больных предпочитает желтый цвет, и тем чаще, чем глубже у них депрессивное состояние. Другие исследователи [362] указывают, что больные шизофренией и депрессией различаются степенью расстройства внимания на звуковые стимулы; отклонения в реакциях на световые стимулы наблюдаются только у больных шизофренией.

В период депрессии отмечается склонность к негативным рассуждениям и воспоминаниям, затруднены воспроизведение и извлечение из памяти позитивно эмоционально окрашенных событий [368]. При меланхолических состояниях характерна медлительность протекания мыслительных процессов, их недостаточная целенаправленность. При тревожной ажитации обнаруживаются признаки выраженной лабильности мышления, вплоть до «скачки идей», сочетающиеся с депрессивной самооценкой [36]. Наличие скачкообразного мышления достоверно коррелирует с анксиозными явлениями, но не коррелирует с общей тяжестью заболевания; особенно часто оно наблюдается у молодых больных [310].

В ряде исследований, проведенных в последние годы, подчеркивается, что при депрессивных состояниях изменяется характер мозговой латерализации когнитивных процессов — ослабляется доминирующая роль левого полушария, осуществляющего анализ вербальной информации, и повышается роль правого полушария, функцию которого принято связывать с обработкой пространственно-временной информации, а также с интонационными характеристиками речи [17, 77, 206, 357, 361 и др.]. Причем у больных имеются как качественные, так и количественные изменения в процессе переработки информации; они не полностью используют возможные способы организации фактов и событий, которые подлежат запоминанию, что отражается на удержании информации в памяти. Высказывается мнение [375], что указанные нарушения во многом обусловлены изменениями уровня бодрствования (активации) мозга. П. Флор-Генри<sup>1</sup> рассматривает функциональную латерализацию полушарий как зависимость от колебаний в распределении некоторых нейромедиаторов и их предшественников, что проявляется в периодических колебаниях вербально-пространственной когнитивной продуктивности, изменении познавательных способностей после пробуждения, в разные фазы сна и др. По данным автора, невротическая и психотическая депрессии определяются наибольшими изменениями в недоминантном полушарии, маниакальное состояние — дисфункцией как доминантного, так и, в большей мере, недоминантного полушария.

Таким образом, данные литературы, а также исследования, проведенные в нашей лаборатории, показывают, что при депрес-

<sup>1</sup> Flor-Henry P. Cerebral basis of psychopathology.— Boston—Bristol—London: J. Wright, PSG Inc., 1983.—357 p.



сивной фазе МДП у больных происходят существенные нарушения психической активности. Причем эти нарушения носят функционально-динамический характер и по-разному представлены у лиц с тревожно-депрессивным и меланхолическим синдромами.

Многочисленными работами последних лет выявлены химическая гетерогенность мозговых структур, особенно подкорковых, важная роль медиаторных систем в процессах нейрогуморальной регуляции и участие их в организации центральных активирующих и тормозных механизмов. Восходящие активирующие механизмы связывают в основном, как известно, с деятельностью мезодienceфальной ретикулярной формации, а нисходящие активирующие механизмы — с деятельностью коры передних отделов больших полушарий (сенсомоторной области, области переднего глазодвигательного поля, полюса височной доли, медиальных отделов лобной и височной долей и др.). Восходящие тормозные (синхронизирующие) механизмы относят к определенным спинальным, бульбарным и мостовым структурам, нисходящие связывают с деятельностью пириформных, орбитофронтальных, переднепоясных, передневисочных корковых зон и их проекций к лимбическим и ретикулярным образованиям.

В литературе имеются указания на то, что восходящие влияния средних отделов гипоталамуса на кору головного мозга имеют преимущественно серотонинергическую природу в отличие от восходящих влияний задних отделов гипоталамуса и мезодienceфальных отделов ретикулярной формации, которые осуществляются с помощью адренергических механизмов. Наряду с адренергическим субстратом в неспецифических структурах существует холинергический компонент. Причем адренергическая и холинергическая системы находятся между собой в антагонистических отношениях. Одна (адренергическая) система опосредует реакции на биологически отрицательные раздражители, другая (холинергическая) — на биологически положительные [233]. Эти данные литературы подтверждают концепцию П. К. Анохина [12, 13] о множественном химически неоднородном характере процессов регуляции в мозге, в частности восходящих активирующих влияний на кору больших полушарий.

Для выяснения межцентральных взаимоотношений у больных с разными формами депрессивных состояний, лежащих в основе указанных выше нарушений психической деятельности, нами использовалось введение ряда фармакологических веществ, механизм центрального действия которых уже достаточно хорошо изучен.

Генерализованный характер частотно-амплитудных сдвигов биоэлектрической активности головного мозга (I тип ЭЭГ), отражающих степень выраженности у больных аффективного напряжения, зависит, по-видимому, от изменений потока восходящих влияний (их усиления, ослабления или частичной блокады) ретикулярной формации мозгового ствола на кортикальные нейрон-



ные системы. В связи с этим представляет определенный интерес анализ ЭЭГ-изменений у больных при введении аминазина или адреналина, оказывающих, как известно, противоположное воздействие на функциональное состояние адренергического субстрата мезодиэнцефальных отделов мозгового ствола.

Согласно данным литературы, транквилизирующее действие аминазина обусловлено сложным перераспределением активности глубоких структур мозга. Аминазин неизменно и глубоко подавляет активность заднего гипоталамуса, ретикулярной формации ствола мозга, неспецифических ядер таламуса и базальных ядер. В этих условиях доминирующими становятся генерализованные восходящие влияния структур переднего гипоталамуса, активность которого не только не угнетается, но даже возрастает. Кроме того, блокируя задний гипоталамус и ретикулярную формацию, аминазин выключает механизмы гипоталамо-гипофизарной системы.

В результате проведенных нами ранее экспериментальных исследований [173, 174, 205, 226, 172] установлено, что центральный эффект действия аминазина во многом зависит от вводимой дозы. Микроинъекция аминазина в ретикулярные ядра покрышки мозга или же введение его в небольших дозах (0,01 мг/кг) в брюшную полость животных (кроликов и белых крыс) вызывает угнетение функциональной активности ретикулярных структур и (по данным электростимуляции) реципрокное повышение в 1,5—2 раза возбудимости гиппокампа и в меньшей степени других лимбических образований. Большие же дозы аминазина (0,5—1,0—5,0 мг/кг) вызывают глубокое торможение не только мезодиэнцефальных структур, но и образований лимбической системы, новой коры и других отделов мозга. Значительные дозы адреналина (0,1—0,25 мг/кг) подобно высокочастотной электростимуляции (0,32—0,40 мА) заднего гипоталамического ядра, интраламинарных ядер таламуса или ретикулярных ядер покрышки среднего мозга приводят к развитию генерализованной десинхронизации биотоков в новой коре и других образованиях мозга, включая структуры лимбической системы. Следует в то же время заметить, что малые дозы адреналина (0,001—0,3 мг/кг), как и слабая электростимуляция (0,03—0,05 мА) ретикулярных структур, усиливают синхронизацию биопотенциалов в мезодиэнцефальных структурах, гиппокампе и других образованиях мозга.

Результаты экспериментов на животных и данные литературы позволили нам определить методический подход для исследования кортико-ретикулярных взаимоотношений при депрессии. У всех больных аминазин вводили внутримышечно в дозе 50 мг, адреналин — 1 мг подкожно. ЭЭГ-исследования проводили с большим межэлектродным расстоянием (монополярные отведения) до и в течение 60—75—90 мин после фармакологической пробы.

Исследования здоровых людей (контроль на 23 добровольцах) показали, что инъекция 50 мг аминазина вызывает распространение по всем отделам коры мозга регулярного низкочастот-



ного  $\alpha$ -ритма, появление отдельных медленных колебаний. Введение большей дозы (100 мг) аминазина приводит к распространению в коре больших полушарий  $\delta$ - и  $\theta$ -активности. Малые дозы адреналина (0,1—0,5 мг) способствуют синхронизации  $\alpha$ -ритма, большие дозы (1 мг) вызывают кратковременную (5—10—15 мин) генерализованную десинхронизацию биотоков мозга.

Доминированию восходящих синхронизирующих влияний переднего гипоталамуса и, по-видимому, ряда других синхронизирующих структур при диффузном угнетении активирующих систем ствола мозга, заднего гипоталамуса и таламуса в результате введения больным аминазина соответствует своеобразный комплекс изменений ЭЭГ, сосудистого и вегетативного тонуса, обмена биогенных аминов и клинической картины [180, 181, 33, 188, 189].

У больных с I типом ЭЭГ аминазин вызывает появление в коре мозга  $\alpha$ -активности или же группового  $\alpha$ -ритма, что сопровождается некоторым снижением сосудистого и вегетативного тонуса, экскреции НА. У больных при этом наблюдается некоторое снижение аффективного напряжения и тревожного беспокойства, у некоторых из них появляется легкая сонливость. Более выраженный процесс синхронизации  $\alpha$ -ритма отмечается у больных со II типом ЭЭГ. У многих из них наблюдается более отчетливое снижение тонуса симпатической нервной системы, нередко развивается ваготония. Большинство больных под влиянием аминазина засыпают. Наконец, у больных с III типом ЭЭГ при введении аминазина усиливается процесс синхронизации и гиперсинхронизации  $\alpha$ -ритма, появляются  $\theta$ - и  $\delta$ -волны или увеличивается их количество, возрастает амплитуда билатерально-гиперсинхронных  $\theta$ -вспышек. Нередко кривая ЭЭГ депрессивных больных при введении 50 мг аминазина напоминает изменения биоэлектрической активности мозга здоровых людей (контрольные исследования), которым было введено 100 мг аминазина. У больных еще больше снижается сосудистый тонус (артериальное давление, пульс), отмечается значительный сдвиг функционального состояния вегетативной нервной системы в сторону парасимпатикотонии, усиливается заторможенность; в ряде случаев наблюдается также усиление витального чувства тоски. Экскреция НА угнетается.

Противоположные изменения регистрируются у больных при подкожной инъекции адреналина (обычно в течение 15—30 мин после введения). Причем у больных с I типом ЭЭГ регистрируется мало выраженное учащение биоэлектрических ритмов, иногда характер биоэлектрической активности не изменяется. Тем не менее и в этих случаях наблюдается значительное повышение тонуса симпатической нервной системы. Значительно больше выражен процесс десинхронизации биотоков мозга, принимающий генерализованный характер, у больных со II и III типами ЭЭГ. Появление или усиление десинхронизированной высокочастотной активности у больных, особенно с I и II типами ЭЭГ, сопровождается выраженным симпатикотоническим эффектом: тахикар-



дией, повышением артериального давления, парадоксальным учащением пульса при пробе Даньини—Ашнера, резким усилением кожно-гальванического рефлекса, положительным значением индекса Кердо, побледнением кожных покровов, ощущением озноба, сердцебиения, жара, тремором рук и нередко всего тела. Менее выражена симпатикотоническая реакция у больных с III типом ЭЭГ. У многих из них возникает лишь ощущение усиления сердцебиения, у некоторых наблюдается уменьшение скованности, чувства тоски. Тем не менее у всех больных отмечается повышение вегетативного и сосудистого тонуса, повышение экскреции КА.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что преобладание у депрессивных больных с I типом ЭЭГ стойкого десинхронизированного ритма в связи с выраженным аффективным напряжением и гиперсимпатикотонией на периферии отражает значительное усиление импульсации в кору мозга со стороны возбужденных подкорковых образований. Слабая биоэлектрическая реакция на введение аминазина свидетельствует об устойчивом, инертном характере возбуждения, распространяющегося на адренергические структуры ретикулярной формации и заднего гипоталамуса. Адреналин же еще больше усиливает указанное возбуждение в мезодиэнцефальных структурах, что приводит к повышению аффективного напряжения, усилению анксиозных явлений, значительному преобладанию симпатико-адреналовых регуляторных влияний над вагоинсулярными.

Инертное возбуждение адренергической активирующей системы, естественно, не исчерпывает патофизиологические механизмы тревожной депрессии, а представляет собой лишь одно из наиболее важных звеньев в цепи нарушений функций мозговых структур. В частности, на основании данных литературы и наших экспериментов на животных можно полагать, что возбуждение мезодиэнцефальных структур сопровождается у больных реципрокным угнетением мозговых образований, участвующих в организации вагоинсулярных гомеостатических механизмов. Это касается прежде всего ядер переднего гипоталамуса, а также, возможно, гиппокампа, базолатеральной части амигдалы, центрального серого вещества ростральных отделов мезэнцефальной области и каудальных отделов ретикулярной формации мозгового ствола. Кроме того, выраженный кожно-гальванический рефлекс, наблюдаемый у больных, как и другие показатели гиперсимпатикотонии, свидетельствуют о возбуждении некоторых ядер миндалевидного комплекса, преимущественно кортико-меднальной его группы [127, 78, 7—9].

Иной характер межцентральных отношений формируется у больных с выраженным меланхолическим синдромом, явлениями глубокой психомоторной заторможенности. Наблюдаемый у них высоковольтный (до 120 мкВ) и низкочастотный регулярный  $\alpha$ -ритм во всех отделах коры больших полушарий, а также билатеральные вспышки  $\theta$ -волн в височных отделах мозга свиде-



тельствуют об ослаблении восходящих активирующих влияний. На угнетение активирующих систем заднего гипоталамуса, ретикулярной формации и неспецифических ядер таламуса у больных указывают и результаты исследований при введении аминазина или адреналина, а также снижение тонуса симпатической нервной системы и парасимпатикотоническая направленность висцерососудистых сдвигов, значительное снижение (в 2—3 раза) содержания КА (А и НА) в крови, НА, ДА, а при глубокой меланхолии — и ДОФА в моче.

В последнем случае, по-видимому, следует говорить о реципрокном активировании у больных мозговых структур, оказывающих восходящие синхронизирующие влияния на кору мозга и участвующих в то же время в организации вагоинсулярного гомеостатического механизма. К таким мозговым структурам прежде всего относятся передние и латеральные отделы гипоталамуса, каудальные отделы мозгового ствола, а также гиппокамп, септум, базолатеральная группа ядер амигдалы, каудато-таламическая система и др.

Более полиморфный характер носят межцентральные взаимоотношения у испытуемых со II типом ЭЭГ. К этой группе относятся преимущественно больные с тревожной депрессией с астеническими, фобическими, сенестопатически-ипохондрическими компонентами, но без выраженного аффективного напряжения; меланхолией с нерезким идеаторным и двигательным торможением, редкими острыми приступами тревоги и страха и, наконец, с депрессией с психической анестезией, нерезкой витальной тоской и слабой моторной заторможенностью. Биологическая активность мозга у таких больных характеризуется слабо выраженным процессом десинхронизации или синхронизации потенциалов, нередко же мало чем отличается от электроэнцефалографической условной нормы. Не наблюдается также достаточно четко выраженного преобладания вагоинсулярных или симпатико-адреналовых влияний на периферии.

Все это, по-видимому, исключает при данных состояниях преимущественную роль функциональной активности центральных активирующих или синхронизирующих структур мозга, что так характерно для альтернативных клинических форм циркулярной депрессии. Очевидно, у больных со II типом ЭЭГ в результате вовлечения и тех и других мозговых структур в единую интегративную систему формируется своеобразная функциональная мозаика нейронов, определяющая смешанную клиническую картину, в которой сочетаются симптомы как тревожной, так и тоскливой депрессии.

Сходные электрографические изменения, а также висцеро-вегетативные сдвиги у больных с разными формами эндогенной депрессии были обнаружены и при инъекции резерпина (5,0 мг внутримышечно).

Резерпин является симпатолитическим веществом, оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему,



вызывает снижение артериального давления и гипотермию. Большинство исследователей подчеркивают его способность уменьшать содержание в мозге КА, а также 5-ОТ. При введении резерпина уменьшаются запасы КА и в других органах — надпочечниках, сердце, окончаниях симпатических нервов, что снижает адренергическое влияние на периферические эффектор-ные системы, в том числе на адренорецепторы кровеносных сосудов. Полагают, что способность резерпина истощать запасы нейронального НА, а также ДА и 5-ОТ обусловлена тормозным влиянием на механизмы их депонирования в гранулах. Этот эффект связан со способностью резерпина блокировать транспорт ДА и 5-ОТ из клеточной плазмы, где происходит их биосинтез, в гранулы, где они депонируются. В плазме они подвергаются действию МАО и превращаются в неактивные (дезаминированные) продукты. Причем резерпин тормозит как гранулярное поглощение НА, спонтанно освобождающегося из гранул, так и редепонирование медиатора, выделяющегося при нервном импульсе, что и приводит в конечном итоге к истощению его запасов.

В результате этих нейрохимических процессов в центральной нервной системе происходит определенное перераспределение активности мозговых структур и соответствующее изменение межцентральных взаимоотношений. Полагают, что решающую роль в действии резерпина играет возбуждение парасимпатических центров. В частности, в литературе имеются сведения о повышении активности супраоптического и паравентрикулярного ядра гипоталамуса, амигдалы, лимбической коры и некоторых других лимбических образований при введении резерпина.

Л. Х. Алликметс [7] приводит данные о возникновении в гиппокампе под влиянием резерпина гиперсинхронных  $\theta$ -волн, пароксизмов пиков и острых волн; судорожная активность появляется и в других отделах лимбической системы. Вызванные потенциалы в появой коре и ретикулярной формации при низкочастотной (3 имп/с) электростимуляции гиппокампа под влиянием резерпина угнетаются, однако в самой лимбической системе они усиливаются. По данным Т. А. Замощиной и А. С. Саратикова [90], резерпин, кроме того, вызывает угнетение активирующих маммиллоталамических механизмов с одновременным усилением синхронизирующего влияния таламуса на кору; активирует он и другие тормозные синхронизирующие системы мозга (особенно таламокаудатную и лимбическую).

Следовательно, резерпин оказывает на центральную нервную систему сходное с аминазином действие, хотя интимный механизм этого влияния иной. Важно отметить их общее свойство — вызывать в определенных дозах явления депрессии, что используется фармакологами при изучении в эксперименте на животных механизмов центрального действия антидепрессантов.

Согласно нашим данным, инъекция резерпина больным с тревожно-депрессивным синдромом вызывает нерезкое замедление



ритмических процессов в коре мозга, некоторое снижение сосудистого и вегетативного тонуса. У ряда больных с I типом ЭЭГ эти изменения, особенно сдвиги вегетативного тонуса, выражены очень слабо или отсутствуют вовсе. У большинства больных с III типом ЭЭГ резерпин вызывает значительное угнетение коры мозга, что выражается в появлении на ЭЭГ диффузной медленной активности. При этом возникают парасимпатикотонические реакции на периферии, наблюдаются снижение артериального давления и брадикардия. Некоторые больные испытывают резкое усиление чувства тоски, повышенную сонливость. Значительное замедление корковой биоэлектрической активности, ваготоническая направленность висцерососудистых изменений отмечаются также у больных со II типом ЭЭГ.

Инъекция резерпина вызывает снижение выделения в моче НА независимо от его исходного уровня, а также, в меньшей мере, повышает экскрецию А. Наряду с понижением выделения НА уменьшается содержание в моче ДА. Отмечается также значительное увеличение экскреции ДОМК при отсутствии изменения уровня МН+НМН и ВМК. Однако в более поздние сроки после введения резерпина, по-видимому, в результате дальнейшего превращения ДОМК экскреция ВМК возрастает. Снижение содержания 5-ОТ в крови сопровождается повышением выделения 5-ОИУК с мочой.

Указанные изменения в соотношении различных показателей обмена КА под влиянием резерпина связаны с угнетением им процессов синтеза (вследствие снижения образования ДА) и стимуляцией внутринейронного распада НА под влиянием МАО, о чем свидетельствует выраженное повышение ДОМК (почти в 2 раза выше нормы). Все эти факторы в конечном итоге способствуют уменьшению содержания НА в центральных и периферических адренергических структурах.

Таким образом, проведенные исследования больных до и после однократного введения резерпина подтверждают наше предположение о формировании при выраженной тревожной депрессии стойкого и инертного возбуждения в адренергических образованиях мезодиэнцефальных отделов мозгового ствола, а также в кортико-медиальной группе ядер миндалевидного комплекса, что сопровождается значительным повышением аффективного напряжения, развитием анксиозных явлений и односторонних гиперсимпатикотонических сдвигов на периферии. Резерпин в указанной выше дозе за время исследования не вызывает существенных сдвигов церебральных и соматических функций у депрессивных больных этой группы.

Иной результат наблюдается при инъекции резерпина больным с выраженной психомоторной заторможенностью, аффектом тоски. В этом случае регистрируется довольно резкое угнетение коры больших полушарий, на что указывает развитие в ЭЭГ диффузной медленной активности, и значительное усиление парасимпатикотонических влияний на периферии. Как и аминазин, резерпин



вызывает у ряда больных выраженное усиление витального чувства тоски, что, возможно, определяется значительной активацией переднего гипоталамуса, гиппокампа, базолатеральной группы ядер амигдалы, септума и некоторых других лимбических структур.

С целью выяснения особенностей функциональных сдвигов в некоторых структурах лимбической системы при эндогенной депрессии нами при комплексном исследовании больных проводилась проба с инъекцией мелипрамина. Мелипрамин (имизин, тофранил, имипрамин) является, как известно, представителем трициклических антидепрессантов, которые не обладают специфическим фармакологическим действием — их активность складывается из совокупности эффектов, присущих разным классам препаратов: адренопозитивного, холинонегативного, противорезерпинового и слабого транквилизирующего. Причем ни один из них сам по себе не определяет полностью антидепрессивного действия. Антидепрессивное влияние мелипрамина, как и других антидепрессантов, состоит из тимоаналептического, стимулирующего и седативного эффектов. Причем, по данным Килгольца [103], мелипрамин обладает максимальным (из всех изученных антидепрессантов) тимолептическим действием при относительно слабой активирующей и противотревожной (анксиолитической) активности.

По существующим представлениям механизм действия мелипрамина объясняется накоплением КА в области центральных адренореактивных структур. Этот эффект связывают с блокированием одного из важных процессов инактивирования НА — его «обратного захвата» пресинаптическими нервными окончаниями. Открытие способности трициклических антидепрессантов ингибировать обратный нейрональный захват медиаторов дало основание определить их как «антидепрессанты — ингибиторы нейронального захвата» или «ингибиторы мембранного насоса». Мелипрамин сенсibiliзирует адренорецепторы центральной нервной системы к НА и А, в связи с чем усиливает действие фенамина в отношении адренергических рецепторов. Влияет он также на обмен и инактивирование 5-ОТ.

В первоначальных исследованиях механизма мелипрамина клиницисты отмечали седативное действие препарата и не фиксировали внимание на его стимулирующих качествах. Лишь в дальнейшем в результате многочисленных исследований на животных и наблюдений в клинике было установлено его стимулирующее действие, а затем тимолептический (выравнивание настроения) и тимоаналептические (повышение настроения) эффекты.

По мнению И. П. Лапина [120], для мелипрамина характерна двойная локализация действия в мозге: торможение миндалевидного комплекса, ответственного за возникновение аффективного напряжения, тревоги и страха, и активация гипоталамуса, обеспечивающая психотонический (психоэнергизирующий) компонент антидепрессивного эффекта. После разрушения миндалевидного



комплекса транквилизирующее действие мелипрамина ослабевает, а его типичный эффект — синергизм с фенамином и антагонизм с резерпином — усиливается. Согласно данным других авторов, механизм центрального действия мелипрамина не ограничивается только действием на миндалевидный комплекс и задний гипоталамус. В малых дозах (2 мг/кг) он повышает возбудимость заднего гипоталамуса, ретикулярной формации среднего мозга, переднего вентрального ядра таламуса, черной субстанции, моторных и двигательных отделов новой коры, угнетая при этом функциональную активность передних отделов гипоталамуса, хвостатого ядра, медиальных ядер таламуса. Увеличение дозы до 10 мг/кг усиливает угнетение медиальных ядер таламуса и ядер переднего гипоталамуса, а также тормозит активность амигдалы, ретикулярной формации, перегородки, черной субстанции, красного ядра, повышая в то же время возбудимость гиппокампа, заднего гипоталамуса, переднего вентрального ядра таламуса и новой коры. Иначе говоря, независимо от дозы мелипрамин повышает возбудимость заднего гипоталамуса, переднего вентрального ядра таламуса и новой коры; угнетает же он во всех случаях ядра переднего гипоталамуса и медиальные ядра таламуса.

Что касается других мозговых структур, то их возбуждение или торможение зависят от введенной дозы мелипрамина. В частности, большие дозы мелипрамина (10 мг/кг) угнетают ядра миндалевидного комплекса, а также септума и повышают активность гиппокампа. На этот факт обратил внимание и Л. Х. Алликметс [7], подчеркивая, что в больших дозах мелипрамин вызывает аминазиноподобный эффект. По данным Л. Х. Алликметса [8, 9], активность базолатеральной группы ядер амигдалы определяется серотонинергическими процессами, а кортико-медиальной группы ядер — холинергической системой медиации. Мелипрамин оказывает холинергическое угнетающее действие на кортикомедиальную группу ядер амигдалы и вызывает серотонинсенсibiliзирующий эффект в базолатеральной группе ее ядер. На повышение возбудимости ядер базолатеральной части амигдалы, а также гиппокампа под влиянием мелипрамина указывают и другие авторы.

В результате наших исследований установлено, что у больных с I типом ЭЭГ, т. е. с выраженным тревожно-депрессивным синдромом, внутримышечная инъекция 25—50—75 мг мелипрамина не вызывает существенных изменений биоэлектрической активности головного мозга и висцеро-вегетативных реакций. Лишь у некоторых больных введение 75 мг мелипрамина способствует возникновению в клинической картине легкого седативного эффекта, чему соответствует незначительное замедление биоэлектрических процессов (появление отдельных экзemplаров и групп  $\alpha$ -волн) и незначительное снижение сосудистого тонуса. У большинства больных изменений в клинической симптоматике не отмечалось.



Более интенсивные изменения регистрируются у больных со II типом и особенно с III типом ЭЭГ, т. е. при депрессии с выраженной психомоторной заторможенностью. Довольно типичной биоэлектрической реакцией на введение мелипрамина независимо от дозы является генерализованная десинхронизация биотоков мозга, нередко с появлением на фоне низкоамплитудной быстрой асинхронной кривой ЭЭГ билатерально-синхронных вспышек  $\theta$ -волн в височных отделах. Тонус вегетативной нервной системы либо несколько (в большинстве случаев) повышается с развитием нормотонических или слабых симпатикотонических эффектов, либо (реже) не изменяется. Несколько (на 10—15 мм рт. ст.) повышается артериальное давление и частота сердечных сокращений. Самочувствие большинства больных после однократной инъекции мелипрамина не изменяется, лишь некоторые из них к концу исследования отмечают (на 75—90-й минуте) уменьшение чувства окаменелости, тоски, вялости. Мелипрамин стимулирует экскрецию НА, повышает выделение предшественников (ДОФА и ДА) у больных с психомоторной заторможенностью. При выраженной тревожной депрессии с высоким исходным уровнем НА мелипрамин вызывает нерезкое снижение его выделения с мочой и мало изменяет другие показатели обмена КА.

Таким образом, при депрессии со значительным аффективным напряжением, при которой, как мы полагаем, у больных происходит резкое возбуждение мезодиэнцефальных ретикулярных структур, а также ядер кортико-медиальной группы миндалевидного комплекса, мелипрамин, по-видимому, оказывается недостаточно эффективным и не вызывает выраженных церебральных и соматовегетативных сдвигов. Этот факт можно объяснить глубоким функциональным угнетением у больных с выраженной тревожной депрессией базолатеральной группы ядер амигдалы, а также гиппокампа, и недостаточным растормаживающим воздействием на эти структуры мелипрамина. Кроме того, отсутствие нормализующего эффекта мелипрамина в этих случаях может быть связано и с его возбуждающим действием (независимо от дозы) на задний гипоталамус, активность которого к тому же, возможно, реципрочно усиливается при большем угнетении переднего гипоталамуса. Лишь относительно большие дозы (75 мг) мелипрамина вызывают слабый седативный эффект, очевидно, за счет возбуждения гиппокампа, а также базолатеральных ядер амигдалы и снижения активности ядер кортикомедиальной ее части.

У больных со сниженным аффективным напряжением, а также с явлениями выраженной психомоторной заторможенности мелипрамин в связи с возбуждением заднего гипоталамуса и ретикулярной формации вызывает генерализованную десинхронизацию биопотенциалов коры мозга. Активацией медиобазальных образований следует объяснить возникновение или учащение в ЭЭГ больных билатерально-синхронных  $\theta$ -вспышек в височных отделах мозга. Относительно слабый симпатикотонический эффект (либо



его отсутствие) мелипрамина в этих случаях следует, по-видимому, объяснить тем, что наряду с повышением функциональной активности заднего гипоталамуса происходит угнетение кортико-медиальной группы ядер миндалевидного комплекса, которой придается, согласно данным литературы, особая роль в регуляции тонуса симпатической нервной системы.

Эти исследования позволяют сделать вывод, что в механизме центрального действия мелипрамина вначале возникает стимулирующий эффект, а лишь затем тимоаналептический. Причем, учитывая всю последовательность межцентральных сдвигов, мелипрамин наиболее эффективен в больших и средних дозах и только при депрессиях со слабым аффективным напряжением или при отсутствии его, особенно при преобладании в клинической картине депрессии тормозной симптоматики. Кроме того, мелипрамин не оказывает существенного влияния на соматовегетативную сферу больных, что, по нашему мнению, исключает его применение при МДП с профилактической целью (более подробно этот вопрос обсуждается в гл. 8).

Таким образом, проведенные фармакологические пробы при комплексном исследовании больных позволили уточнить некоторые особенности межцентральных взаимоотношений при циркулярной депрессии. Прежде всего становится очевидным существование в ее рамках двух основных клинических форм с противоположным, но однонаправленным характером функциональных сдвигов на разных уровнях системы саморегуляции организма.

При одной клинической форме депрессии эти сдвиги определяются значительным возбуждением активирующих систем заднего гипоталамуса, таламуса, мезэнцефальной ретикулярной формации, а также активацией кортико-медиальных ядер амигдалы, с резкой гиперсимпатикотонией на периферии. В мозге при этом происходит реципрокное угнетение ядер базолатеральной части амигдалы, гиппокампа, септума, каудальной ретикулярной формации и других мозговых структур, оказывающих синхронизирующее влияние на кору больших полушарий и участвующих в парасимпатикотонических периферических эффектах. Клинически такой вариант депрессии у больных характеризуется выраженными явлениями аффективного напряжения, тревоги, страха, двигательного беспокойства, растерянности и т. п.

При другой клинической форме эндогенной депрессии, наоборот, наиболее характерно в большей или меньшей степени выраженное угнетение активирующих систем мозга и возбуждение структур, имеющих отношение к организации синхронизирующих влияний на кору мозга и к появлению парасимпатикотонических эффектов на периферии. Особое значение в этих случаях приобретает, по-видимому, повышение функциональной активности базолатеральной группы ядер амигдалы, а также гиппокампа, который, обладая мощной системой нисходящих путей, оказывает тормозящие влияния на задний гипоталамус и мезэнцефальную ретикулярную формацию, вызывая снижение уровня активации



мозга. Возбуждение при таких условиях ядер переднего и передне-латерального отделов гипоталамуса и каудальных отделов ретикулярной формации приводит к повышению парасимпатикотонического тонуса на периферии.

Несмотря на то что повышение активации мозга в результате инъекции больным адреналина ведет к усилению тревоги и страха, а ее снижение при введении аминазина или резерпина приводит к значительному усилению витального чувства тоски, эти сдвиги модальности отрицательного аффекта вовсе не указывает на химическую однородность противоположно направленных регуляторных процессов в каждом случае. Наоборот, согласно нашим данным, для каждой из крайних форм эндогенной депрессии типична химическая гетерогенность процессов регуляции в мозге. Например, при аффективном напряжении с анксиозными явлениями происходит активация не только адренергических нейронов заднего гипоталамуса и мезэнцефальной ретикулярной формации, но и холинергических нейронов амигдалы (кортикомедиальная группа ядер). При депрессии с выраженной психомоторной заторможенностью и аффектом тоски активируются серотонинергические нейроны амигдалы (базолатеральная группа ядер) и переднего гипоталамуса, холинергические и серотонинергические нейроны гиппокампа и др. В то же время нельзя не отметить преобладания функциональной активности тех или иных хемореактивных структур мозга при альтернативных формах депрессии. В этом отношении довольно характерно преимущественное вовлечение в процесс возбуждения адренергических нейронов при тревожной депрессии и серотонинергических нервных клеток при тоскливой депрессии. Холинергические нейроны могут активироваться как при одной, так и при другой форме депрессии, что соответствует данным литературы о способности ацетилхолина выполнять в мозге функцию и возбуждающего и тормозящего медиатора.

Резюмируя представленный выше материал, хотелось бы подчеркнуть, что многие вопросы межцентральных отношений и нейрохимической их организации во многом еще остаются неясными. Вряд ли можно все многообразие депрессивных и маниакальных состояний, а в широком смысле — весь разнообразный спектр оттенков эмоциональных переживаний и их проявлений объяснить только взаимоотношениями адренергических, серотонинергических и холинергических механизмов. Представленные выше данные свидетельствуют лишь об общей направленности возможных нейрохимических изменений в мозге при депрессивных состояниях. Однако совершенно очевидно, что химическая архитектура эмоциональных реакций гораздо сложнее, чем считали еще недавно, и предполагает участие пока еще неизвестных многочисленных звеньев.

В этом отношении определенный интерес представляют сообщения о тесной анатомической связи и функциональном взаимодействии мозговых структур, содержащих КА и ЭОП. В пользу



эндорфинной гипотезы депрессивных состояний свидетельствуют имеющиеся в литературе данные о высокой плотности опиатных рецепторов и концентрации эндорфинов в лимбических и гипоталамических структурах, о взаимодействии ЭОП с норадренергическими и дофаминергическими системами, с одной стороны, и гипоталамическо-адреналовой системой — с другой, об успешном лечении больных депрессией  $\beta$ -эндорфином [52, 129, 335, 370, 66 и др.]. Показано, что содержание эндорфинов в спинномозговой жидкости здоровых людей колеблется в очень узких пределах, у больных МДП в маниакальном состоянии их уровень повышается, а при меланхолии снижается; отмечена связь между выраженностью тревоги и опиатной активностью в ликворе; представлены данные об антагонизме бензодиазепинов и опиатов. Эти и другие данные, имеющиеся в литературе, подчеркивают необходимость дальнейших исследований нейрохимических механизмов мозга, лежащих в основе отрицательных и положительных эмоциональных состояний.

Следует остановиться на периферических эффектах, возникающих у больных в связи с указанной выше динамикой функциональных изменений в мозге при разных формах депрессии. Обращает на себя внимание довольно характерные для эндогенной депрессии однонаправленные изменения ЭЭГ, сосудистого и вегетативного тонуса, содержания КА и 5-ОТ в крови, экскреции КА с мочой, коррелирующие с модальностью депрессии и отражающие определенный характер функциональных сдвигов в головном мозге, преимущественно на уровне лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса.

Вывод об однонаправленных сдвигах функционального состояния разных звеньев системы саморегуляции организма в зависимости от особенностей психопатологической картины депрессии получил подтверждение и на примере изменений других показателей гомеостаза.

### НАРУШЕНИЯ ЭНДОКРИННОГО ГОМЕОСТАЗА

Центральная регуляция физиологических процессов в организме осуществляется отдельными ядрами и клеточными популяциями головного и спинного мозга по принципу субординации с помощью нейрогуморальных механизмов. Наиболее важную роль в поддержании гомеостаза и организации мозговых механизмов приспособительной деятельности организма играют, по современным представлениям, структуры лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса. В связи с этим следует напомнить, что интеграция эмоциональных реакций также осуществляется комплексом лимбических, гипоталамических и ретикулярных образований. Этот факт еще раз указывает на тесную не только физиологическую, но и анатомическую связь мозговых структур, формирующих гомеостатические механизмы и механизмы эмоциональных проявлений. Особое значение гипоталамуса в интеграции



эмоциональных реакций, а также как органа, обеспечивающего постоянство внутренней среды организма, определяется тем, что в нем сочетаются и нейрогенные, и эндокринные функции. С одной стороны, гипоталамус представляет собой часть нервной системы и это создает условия для быстрого его взаимодействия с нервным аппаратом в целом, с другой — в нем осуществляются синтез и секреция ряда гормонов, благодаря чему происходит трансформация нейрогенных влияний в более длительные и специализированные гормональные эффекты [37, 47, 101, 104, 171, 257, 262, 271, 297, 299, 315, 323, 346, 347, 355, 360].

Тесные функциональные связи гипоталамуса и нейрогипофиза позволили некоторым авторам вполне обоснованно выделять как отдельное образование «гипоталамо-нейрогипофизарную железу внутренней секреции», состоящую из нейросекреторных ядер переднего отдела (супраоптического и паравентрикулярного) гипоталамуса, супраоптикогипофизарного тракта и нейрогипофиза, в котором депонируются вазопрессин и окситоцин. Гипофизотропную область гипоталамуса, локализованную в основном в медиобазальных его отделах, и переднюю часть гипофиза также объединяют в отдельную гипоталамо-аденогипофизарную систему. Таким образом, получая импульсы из тех или иных отделов мозга, гипоталамус через симпатическую нервную систему, гипофиз и периферические эндокринные железы активно участвует в адаптационно-трофических механизмах при сдвигах гомеостаза в норме и при патологии.

Исследования [28, 34] основного обмена у больных показали, что при крайних формах депрессии он резко отличается. Высокий уровень основного обмена ( $+30$ ,  $+50\%$ ) обычно наблюдается у больных с выраженным аффективным напряжением и анксиозными явлениями, что достаточно четко коррелирует с симпатикотонической направленностью других изменений в соматической сфере. При меланхолическом синдроме, напротив, основной обмен, как правило, снижен ( $-15$ ,  $-20\%$ ) и по величине такой же, как в период ваготонической направленности соматических расстройств у больных в состоянии ремиссии. Аналогично изменяется и дыхательный коэффициент — в зависимости от характера депрессии он может повышаться (при аффективном напряжении) или же резко снижаться (при меланхолии), нередко достигая величины  $0,50-0,70$ .

Непосредственное отношение к регуляции энергетического обмена имеет, как известно, щитовидная железа. Примечательно, что вопрос о роли щитовидной железы в патогенезе МДП возник давно. Основанием служили клинические наблюдения, показывающие, что состояния гипер- и гипотиреоза весьма напоминают маниакальные и депрессивные фазы МДП. Иногда лишь наличие проявлений базедовой болезни (тахикардия, зоб, экзофтальм, симптомы Грефе, Мебиуса и др.) облегчает распознавание этих психозов. Хотя следует отметить, что у больных базедовой болезнью с маниакальным синдромом не наблюдается ровного



и веселого настроения со стремлением к деятельности, а у гипотиреоидных больных больше выражена апатия, а не депрессия с явлениями психомоторной заторможенности.

Проведенные в лаборатории исследования функции щитовидной железы по поглощению радиоактивного йода [29, 34] у 76 депрессивных больных показали, что при высоком аффективном напряжении с анксиозными явлениями отмечается резкое повышение (в 2 раза выше нормы), а при меланхолическом синдроме значительное падение (в 2—2,5 раза) ее функциональной активности. Результаты этих исследований подтвердили и другие авторы [363, 352, 377 и др.]. То обстоятельство, что у одного и того же больного (в ремиссии, на разных этапах развития депрессивного состояния) функциональная активность щитовидной железы может резко изменяться (от гипофункции до гиперфункции и наоборот), причем в сравнительно короткие сроки, исключает, естественно, возможность первичной патологии самой железы и указывает на зависимость этих изменений от центральных влияний, исходящих, очевидно, из гипоталамуса и проявляющихся в повышении или снижении тиреотропной функции аденогипофиза.

Согласно принципу «плюс—минус взаимодействия» М. М. Завадовского [88], гиперфункция щитовидной железы и избыток тиреоидных гормонов в крови должны вызывать резкое снижение выделения секреторными клетками гипофизотропной области гипоталамуса тиреотропин-рилизинг-фактора (ТРФ, тиреолиберина) и гипосекрецию ТТГ аденогипофизом. Наоборот, гипофункция щитовидной железы и снижение содержания тиреоидных гормонов в крови должны способствовать повышенному выделению гипоталамическими нейронами ТРФ и гиперсекреции ТТГ на гипофизарном уровне.

Указанные сдвиги при гипер- или гипофункции щитовидной железы привели бы к восстановлению нормальных соотношений в тиреотропно-тиреоидной системе гормональной саморегуляции. Однако эти естественные для здоровых людей регуляторные взаимодействия по механизму отрицательной обратной связи у больных эндогенной депрессией не срабатывают. Несмотря на значительные изменения (повышение или снижение в 2—2,5 раза по отношению к норме) функции щитовидной железы, ее нормализация длительное время не наступает.

Таким образом, следует полагать, что гипер- или гипофункция щитовидной железы при выраженной тревожной депрессии или глубокой меланхолии возникает в результате резкого возбуждения или, наоборот, торможения гипофизотропной области гипоталамуса и аденогипофиза в связи с определенными межцентральными сдвигами в мозге.

Согласно данным литературы, норадренергические нейроны стимулируют, а серотонинергические нейроны угнетают секрецию ТРФ гипоталамусом. Хорошо известно, что у здоровых людей концентрация ТТГ в плазме крови имеет суточные колебания с повышением ночью и снижением днем. Суточный ритм измене-



ний содержания ТТГ у депрессивных больных нарушается — возможно, в связи с изменением циркадных ритмов высвобождения биогенных аминов [377, 66, 15]. Некоторые авторы [336, 343, 264, 226] полагают, что нарушение биологических ритмов связано с расстройством функции эпифиза и выделения его гормона мелатонина. При депрессии отмечено значительное снижение общей суточной секреции мелатонина (особенно ночного пика). Ранние утренние концентрации мелатонина также существенно ниже, чем у здоровых людей.

Одним из наиболее характерных эндокринологических признаков, наблюдаемых при депрессии, является недостаточная стимуляция секреции ТТГ при введении депрессивным больным ТРФ (тиреолиберина) [66], что может служить важным прогностическим симптомом дальнейшего течения психоза. Стойкое отсутствие эффекта стимуляции в период депрессии или после наступления ремиссии в результате лечения антидепрессантами, указывает на еще продолжающееся психотическое состояние или же на возникновение в ближайшее время рецидива болезни. Восстановление же реакции ТТГ свидетельствует о длительной ремиссии.

Механизм отмеченного явления остается до сих пор невыясненным. Одним из объяснений может служить высказываемое нами на основе представленного выше материала предположение о развитии при меланхолических состояниях глубокого функционального угнетения аденогипофиза. Для проверки этого предположения больным в период депрессивного приступа производили пробу с введением ТТГ. Внутримышечно тиреотропин вводили больным с гипофункцией щитовидной железы в течение двух дней по 10 ед. ежедневно (всего 20 ед.) с применением радиоактивного иода до и после пробы. В результате исследований [34] установлено, что тиреотропин резко повышает (в 10—15 раз) у больных поглощение радиоактивного иода, т. е. в результате введения тиреотропина происходит значительная стимуляция функциональной активности щитовидной железы. Этот факт, с одной стороны, свидетельствует о вторичном и обратимом характере изменений функций щитовидной железы при МДП, а с другой — подтверждает наше предположение о возникновении у больных при данной форме депрессии (меланхолическом синдроме) торможения в гипоталамической области гипоталамуса и в самом аденогипофизе.

В серии исследований нами проведено изучение влияния тиреотропина (10 ед.) и трийодтиронина (40 мг) на субъективно переживаемый больными отрицательный аффект (тревоги, страха, тоски или их сочетания), а также на церебрально-соматические регуляторные процессы. Установлено, что после однократного перорального приема трийодтиронина у большинства больных существенных изменений самочувствия не отмечается. Более выраженные изменения под влиянием трийодтиронина происходят в обмене биогенных аминов, однако и они в полной мере не отражают процесс нормализации гомеостатических сдвигов, возник-





Рис. 2. Влияние трийодтиронина (40 мг) на обмен моноаминов (КА и 5-ОТ) у больных МДП в депрессивной фазе (при положительном терапевтическом аффекте).

Стрелками показаны сдвиги содержания моноаминов в крови и моче при тревожной депрессии (А, НА, 5-ОТ) и меланхолии (А', НА', 5-ОТ'), а также изменения вегетативного тонуса (ВТ и ВТ') под влиянием трийодтиронина.

ших в организме при депрессивном состоянии. Общей закономерностью, наблюдаемой у всех испытуемых, является увеличение (почти в 2 раза) содержания в крови 5-ОТ, а в моче — его метаболита 5-ОИУК (рис. 2). Усиленный оборот 5-ОТ в организме, возможно, является одним из звеньев механизма регуляции содержания в крови тиреоидных гормонов. 5-ОТ оказывает тормозящее влияние на функциональную активность системы гипоталамус—аденогипофиз—щитовидная железа. Что касается обмена КА, то при их сниженном уровне, главным образом при выраженном аффекте тоски и явлениях психомоторной заторможенности, под влиянием трийодтиронина увеличивается экскреция НА и в меньшей степени — ДОФА и ДА. Сходное, но более слабое воздействие на изучаемые показатели оказывает тиреотропин.

Итак, угнетение функциональной активности мезодиэнцефальных адренергических структур, а также кортико-медиальных ядер амигдалы сопровождается торможением гипоталамо-аденогипофизарной системы у больных с меланхолическим синдромом. Снижение в этих условиях гормональных, а также непосредственных влияний симпатической нервной системы вызывает гипофункцию щитовидной железы. Однако уменьшение содержания тиреоидных гормонов в крови не оказывает стимулирующего воздействия на гипофизотропную область гипоталамуса, что свидетельствует, очевидно, о значительном угнетении у этих больных центрального аппарата нейрогуморальной регуляции. Наоборот, при депрессии



с выраженным аффективным напряжением и гиперсимпатикотонией на периферии отмечается выраженная нервная и гормональная стимуляция функции щитовидной железы. Однако и в таких условиях повышенное содержание тиреоидных гормонов в крови не оказывает тормозящего влияния на гипоталамо-аденогипофизарную систему, как следовало ожидать согласно принципу «плюс—минус взаимодействия». Этот факт свидетельствует о выраженной инертности и стойкости возбуждения гипоталамических образований у больных с аффектами тревоги и страха и высоким аффективным напряжением.

Характерно большое сходство изменений активности щитовидной железы и адреномедуллярной функции при разных формах депрессии. Этот факт объясняется общим характером изменений в центрах нейрогуморальной регуляции, а также парагипофизарным воздействием центральной нервной системы на щитовидную железу, которое реализуется через вегетативную иннервацию, мозговой слой надпочечников и посредством парасимпатических гуморальных влияний нейромедиаторов.

В регуляции секреции ТТГ принимает участие также кортизол (гидрокортизон). Согласно данным литературы, высокие дозы его угнетают секрецию ТТГ. Высказывается предположение, что кортизол снижает чувствительность гипофиза к ТРФ (тиреолиберину).

Кора надпочечников выделяет кортизол в ответ на стимуляцию АКТГ. Синтез и высвобождение АКТГ из передней доли гипофиза индуцируются вырабатываемым в гипоталамусе кортикотропин-рилизинг-фактором (КРФ). По некоторым данным, АКТГ и его фрагменты могут иметь и негипофизарное происхождение, поступая в мозг непосредственно из некоторых ядер гипоталамуса и распределяясь в его структурах [335]. Базальная секреция АКТГ повышается в результате холинергической и серотонинергической стимуляции. Вероятно, эти же механизмы обеспечивают суточные колебания секреции АКТГ. КА мозга, причем НА гипоталамуса в большей степени, чем ДА, оказывают угнетающее действие на секрецию КРФ и АКТГ [377, 336, 52, 15, 66]. Однако торможение секреции АКТГ осуществляется главным образом путем подавления кортизолом выделения КРФ гипоталамусом [377].

Важной особенностью функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у человека является варьирование в течение суток ее спонтанной активности. Такой суточный ритм характеризуется эпизодическим высвобождением кортизола, отражающим выброс АКТГ, что, в свою очередь, является вторичным процессом по отношению к периодическому выбросу КРФ из гипоталамуса. У человека, спящего с 11 ч вечера до 7 ч утра, число таких выбросов составляет 7—9 в день. Большая часть кортизола секретируется в ранние утренние часы.

Согласно данным литературы, для больных депрессией характерны иной ритм секреции кортизола — в виде увеличенного числа



его эпизодических выбросов и периода секреции, а также в повышенной концентрации кортизола в плазме и активной его секреции в ночное время, независимо от состояния сна или бодрствования; характерно резкое снижение его уровня в утренние и вечерние часы. Общее же суточное содержание кортизола (в крови, спинномозговой жидкости и моче) у депрессивных больных повышено.

Проведенные С. П. Зелинским [93, 34] исследования метаболитов кортикостероидов (17-кетостероидов (17-КС) в моче и 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) в моче и плазме крови) у той же группы больных, которые подвергались комплексному обследованию, дали следующие результаты. У больных с выраженным тревожным синдромом значительно повышаются содержание 17-ОКС в плазме крови ( $16,5 \pm 1,32$  при норме  $12,8 \pm 0,82$  мкг %) и экскреция 17-ОКС ( $6,36 \pm 0,50$  при норме  $3,81 \pm 0,48$  мг %) и 17-КС ( $17,8 \pm 1,16$  при норме  $10,0 \pm 0,45$  мг %) с суточной мочой. При меланхолических состояниях с явлениями психомоторной заторможенности эти показатели ниже и приближаются к верхней границе нормы. Проведенная у ряда больных с меланхолическим синдромом проба с введением АКТГ вызвала повышение экскреции 17-ОКС и 17-КС, а также уменьшение числа эозинофилов в крови.

Судя по данным литературы, многие исследователи для изучения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у депрессивных больных широко используют «тест дексаметазоновой супрессии» (ТДС). Он заключается в том, что в «критический период» организации суточного гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового биоритма, примерно в полночь, испытуемым перорально дается дексаметазон (синтетический кортикостероид). Как известно, у здоровых людей повышение содержания кортикостероидов в крови вызывает торможение секреции АКТГ в результате угнетения образования кортиколиберина (КРФ) в гипофизотропной области гипоталамуса и, наоборот, снижение их уровня в крови приводит к увеличению выделения АКТГ. По этому механизму отрицательной обратной связи в норме введение дексаметазона вызывает торможение секреции АКТГ, что, в свою очередь, ведет к уменьшению образования глюкокортикоидов надпочечниками и экскреции их метаболитов с мочой (в среднем на 50 %). При этом следует учитывать, что степень торможения секреции АКТГ в норме прямо пропорциональна количеству введенного кортикостероида и силе его действия. Так, тормозящее действие кортикостерона в 4 раза слабее действия кортизола, 11-дезоксикортикостерона — в 8 раз, прогестерона — в 200 раз.

Дексаметазон при депрессивных состояниях обычно вводят в малых дозах (малый ТДС): 0,2—0,5—1,0 мг (по данным разных авторов) один раз в день (в 23—24 ч) с последующим определением содержания 11-ОКС в крови (на следующий день и через сутки утром) или 17-ОКС и 17-КС в суточной моче. Рекомендуются повторные исследования в течение 4 дней. Большой ТДС



(введение препарата перорально по 2 мг каждые 6 ч в течение трех суток) используется при органических заболеваниях надпочечников [159].

У больных выявляются аномалии дексаметазоновой супрессии, которые выражаются либо в нерезком снижении изучаемых показателей (менее 30 %), либо в полной резистентности к введению препарата. Положительная проба, при которой наблюдается незначительное снижение уровня кортикостероидов, либо отсутствие ее вообще, отмечается главным образом при глубоких меланхолических состояниях, для которых характерны явления торможения в гипоталамо-гипофизарной системе. При тревожной депрессии, для которой типична активация гипофизотропной области, повышенное образование кортиколиберина, значительный выброс АКТГ и резкое усиление секреции глюкокортикоидов, ТДС дает отрицательные результаты, т. е. хорошо выраженную супрессию.

Согласно данным литературы нескольких последних лет [343, 266, 273, 333, 327, 280], ТДС нельзя рассматривать как специфический биологический маркер циркулярной депрессии, поскольку он положителен при ряде самых различных заболеваний (декомпенсированном диабете, лихорадке, явлениях дегидратации организма, болезни Иценко—Кушинга, шизофрении, хроническом алкоголизме, астенических состояниях, беременности, сердечно-легочной недостаточности и др.). Не обладает тест и достаточной чувствительностью при разных депрессивных состояниях (введение дексаметазона вызывает выраженную супрессию при неглубокой меланхолии, тревожно-депрессивных и тревожно-ажитированных состояниях разного генеза, в том числе при МДП, реактивном и инволюционном психозе). По данным Ю. Л. Нуллера [138], ТДС является патологическим, т. е. не вызывает нормальной реакции снижения уровня кортикостероидов у  $\frac{2}{3}$  больных МДП. Согласно результатам исследований других авторов, чувствительность ТДС колеблется от 35 до 65 % (в среднем 40—50 %) случаев [266, 273, 334, 66, 280].

Наконец, следует отметить тот факт, что резистентность к введению дексаметазона может наблюдаться и у здоровых людей. Так, по данным группы исследователей [295], у 15 из 80 (т. е. почти в 19 % случаев) здоровых женщин в возрасте 38—50 лет обнаружен патологический ТДС. Причем каких-либо различий между группами женщин с нормальным и патологическим ТДС (наличие или отсутствие черт депрессии, гинекологических заболеваний, степень активности аминотрансфераз, уровень билирубина, гормона роста, пролактина и др.) не отмечено.

Неоднозначность результатов применения ТДС при разных клинических формах депрессии, положительный его характер при других заболеваниях, а также у некоторых здоровых людей следует объяснить сложным взаимодействием факторов, влияющих на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной системы, в частности соотношением активирующих холинергических и серо-



тонинергических, ингибирующих норадренергических и дофаминергических, а также разных пептидергических механизмов на уровне головного мозга. Не меньшее значение имеют вегетативные и гуморальные сдвиги на периферии. Так, выброс в кровь А оказывает стимулирующее действие на выработку АКТГ передней долей гипофиза как в связи с возбуждающим влиянием на центры гипоталамуса, так и в результате воздействия непосредственно на аденогипофиз. Оказывает А также прямое активирующее влияние на кору надпочечников.

Тем не менее тест может быть использован при аффективных психозах в качестве дополнительного подтверждения клинического диагноза депрессии (особенно астено-депрессивного и меланхолического синдромов), а также как индикатор течения болезни и эффективности ее лечения, предсказания рецидива, суицидального риска и пр.

Таким образом, приведенные данные литературы и результаты наших исследований больных в период депрессивного приступа МДП показывают, что изменения функциональной активности щитовидной железы, коры надпочечников и адреномедуллярной функции отражают клинические особенности депрессии и являются результатом распространения патологического процесса, первично развившегося в центральной нервной системе, на низшие инстанции (висцероэндокринные функции). В то же время эти периферические сдвиги, особенно в эндокринной системе, носят адаптационный характер (организм приспосабливается к сложившимся новым условиям жизнедеятельности).

В литературе, особенно за последние годы, накоплено уже достаточно доказательств о том, что нейромедиаторы — биогенные амины — оказывают существенное влияние на структуры гипоталамуса, продуцирующие релизинг-факторы, которые в свою очередь регулируют секрецию каждого гормона передней долей гипофиза. Имеются сообщения и о непосредственном влиянии нейромедиатора ДА на секрецию гипофизом пролактина. Это ингибирующее влияние ДА на синтез и освобождение пролактина (ПЛ) из аденогипофиза осуществляется или непосредственно, или же через пролактинингибирующий фактор (ПИФ). Предполагают существование и пролактинстимулирующего фактора (ПСФ). Экстрогены стимулируют секрецию ПЛ. Согласно данным литературы, у депрессивных больных отмечается повышение уровня базальной секреции ПЛ и повышенная чувствительность этой секреции при введении *l*-ДОФА, что позволяет сделать вывод об истощении запасов ДА в мозге при депрессии (меланхолическом синдроме), а также о развитии гиперчувствительности мозговых дофаминергических рецепторов [66].

Анализируя данные о нарушении деятельности эндокринных желез у больных МДП, следует остановиться также на изменениях овариальной функции у женщин при депрессии. По данным В. П. Протопопова [154], менструации, как правило, нарушаются у больных в депрессивной фазе МДП, причем особенно выражены



эти расстройства при первых психотических приступах. Проведенные П. В. Бирюковичем с сотр. [31, 34] исследования экскреции эстрогенов показали, что у больных в состоянии депрессии общее количество их в суточной моче значительно снижено, при маниакальном состоянии находится в пределах нормы, а в ремиссии — у нижней границы нормы. Особенно низкие цифры эстрогенов в моче отмечаются у больных с длительным течением депрессии и с более тяжелыми ее проявлениями. Именно у таких больных наиболее часто имеют место менструальные расстройства в виде задержек менструаций или аменореи. Соотношение фракций эстрогенов у депрессивных больных часто нарушается и далеко не всегда соответствует периодам менструального цикла. Нередко отсутствует повышение экскреции эстрогенов в период «овуляторного пика».

Согласно отдельным сообщениям, имеющимся в литературе, в период менопаузы у больных депрессией отмечается снижение базальной секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), что косвенно указывает на истощение запасов НА в мозге. Секреция гонадотропных гормонов гипофизом стимулируется норадренергической и угнетается серотонинергической системой.

Таким образом, у больных МДП нарушается гормональная деятельность яичников. Эти расстройства особенно выражены при депрессии, что соответствует и более значительным нарушениям менструального цикла при таких состояниях. Примечательно, что если вопрос о том, что пуэрперальный период способствует развитию МДП, очевидно, не вызывает сомнения, то вопрос о роли беременности в развитии данного психоза, судя по данным литературы, еще не вполне ясен. В соответствии с клиническими наблюдениями П. В. Бирюковича [28, 34] беременность у больных МДП может способствовать продлению ремиссии. По его мнению, одним из благоприятных эндокринных факторов в условиях беременности является компенсаторная роль инсулярного аппарата плода, а также повышение активности щитовидной железы самих больных. Отмеченные эндокринные сдвиги могут оказывать определенное нормализующее действие во внутренней среде организма при диабетоподобном синдроме у больной матери.

При этих состояниях, по-видимому, следует учитывать и влияние такой мощной нейроэндокринной системы, как система гормона роста (ГР, соматотропного гормона). Секреция ГР регулируется двумя гипоталамическими факторами — стимулирующим (ГР-рилизинг-фактор, или соматолиберин) и тормозящим (ГР-ингибирующий фактор, или соматостатин). Стимулирующий релизинг-фактор выделяется из гипоталамуса при активации гиппокампа, базолатеральной группы ядер амигдалы, мезэнцефальных и интерпедункулярных ядер. Активация кортико-медиальной части амигдалы приводит к угнетению секреции ГР. ДА, НА и 5-ОТ осуществляют, по всей вероятности, позитивную регуляцию высвобождения ГР. Причем катехоламиновый контроль обеспечивается через  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергические рецепторы (первые оказывают стимули-



рующее, а вторые — ингибирующее действие). Стимулируют выделение ГР повышенный уровень АКТГ, эстрогенов, а также инсулиновая гипогликемия. В свою очередь, ГР ускоряет кругооборот НА, 5-ОТ, ДА и АХ.

Вопрос о секреции ГР у депрессивных больных и о значении ее в патогенезе МДП изучен недостаточно. Согласно отдельным сообщениям в литературе, к тому же нередко противоречивым, у депрессивных больных обнаруживается либо ослабление или отсутствие, либо же парадоксальный характер реакций системы ГР на факторы, в норме вызывающие повышение секреции соматотропного гормона. Речь идет о таких стимулирующих воздействиях, как введение *l*-ДОФА, 5-ОТ, апоморфина, *d*-амфетамина, АКТГ, клонидина, а также инсулиновая гипогликемия. По мнению Н. Б. Гамален [66], эти данные тем не менее являются косвенным подтверждением предположения о роли биогенных аминов мозга в возникновении депрессии, учитывая их значение в контроле высвобождения ГР из гипофиза.

Проведенные нами исследования влияния соматотропина (4 ед. внутримышечно) на депрессивных больных позволили выявить следующие особенности его действия при депрессии. Уже после первой инъекции у больных в 60 % случаев отмечается (в основном при сниженном аффективном напряжении и явлениях психомоторной заторможенности) в большей или меньшей степени выраженное улучшение самочувствия, что проявляется в снижении интенсивности субъективно переживаемых отрицательных аффектов, а также в ослаблении явлений психомоторной заторможенности. В 40 % случаев указанных изменений не наблюдается.

При положительном влиянии на депрессию соматотропин в обеих сигнальных системах вызывает усиление возбудительного процесса и ослабление тормозного, уменьшается время темновой адаптации зрительного анализатора, происходит сдвиг в сторону нормализации биоэлектрической активности головного мозга, сосудистого и вегетативного тонуса. При этом отмечается (рис. 3) увеличение в крови концентрации НА почти в 2 раза при сниженном его уровне и уменьшение при повышенном. В обоих случаях происходит сдвиг в диапазон условной нормы, а также выброс А (выше нормальных величин) из надпочечников (независимо от клинического синдрома депрессии). Увеличивается экскреция А, ДОФА и ДА (почти в 2 раза) и в меньшей степени — выделение ВМК; экскреция НА нормализуется.

Следовательно, можно говорить о стимулирующем действии соматотропина на обмен КА. Причем стимуляция процессов распада НА, с одной стороны, и повышенный его синтез — с другой, по принципу отрицательной обратной связи приводят в конечном итоге к оптимальному уровню медиатора. Проведенные исследования косвенно указывают, по крайней мере в отношении больных со сниженным аффективным напряжением и явлениями психомоторной заторможенности, что в депрессивной фазе МДП функцио-



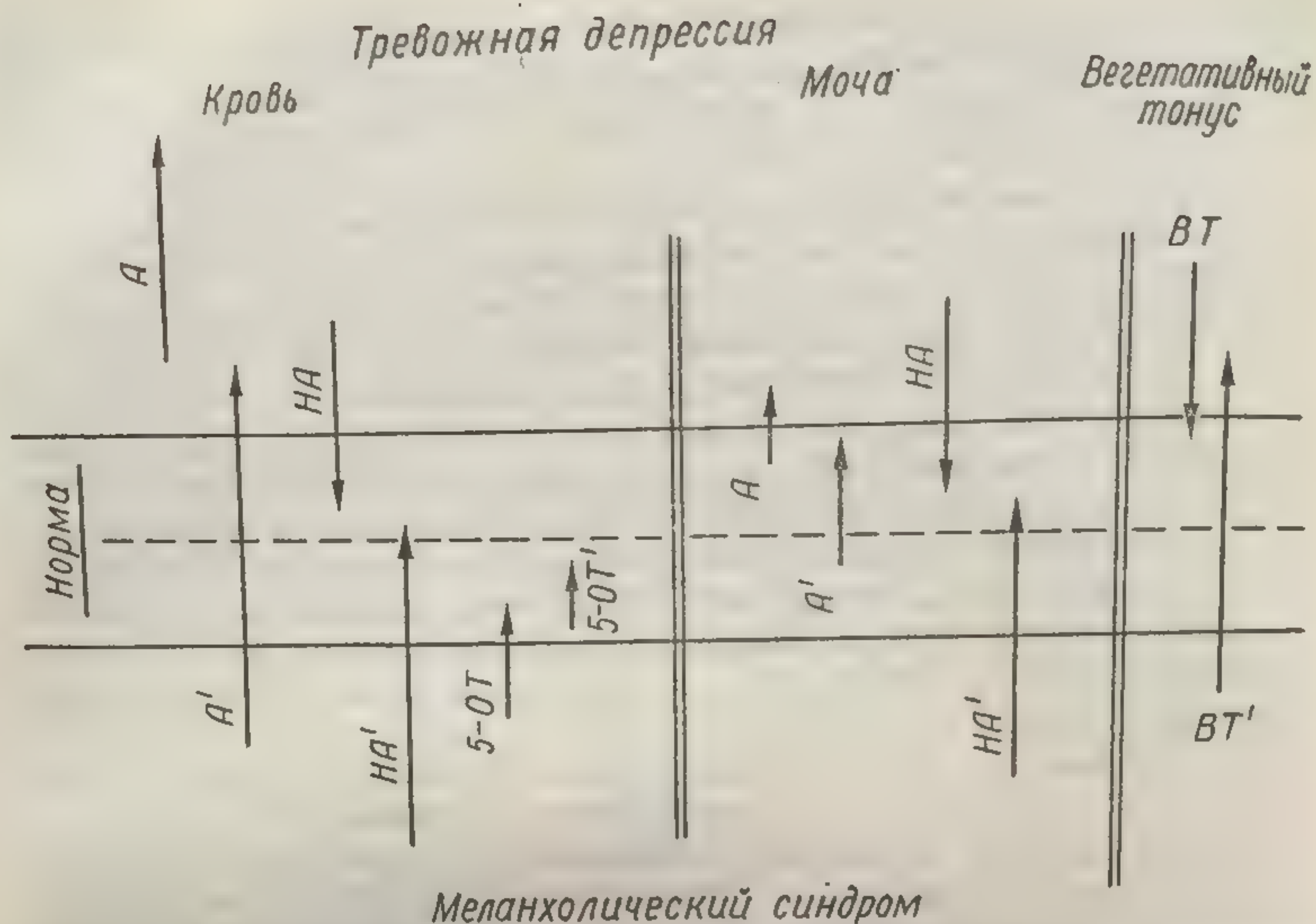


Рис. 3. Сдвиги вегетативного тонуса и содержания в крови и моче моноаминов (КА и 5-ОТ) у больных в депрессивной фазе под влиянием соматотропина (4 ед.). Обозначения те же, что на рис. 2.

нальная активность нейроэндокринной системы ГР снижается, чем, по-видимому, и объясняется резистентность при воздействии ряда стимулирующих ее факторов.

В серии исследований нами изучалось влияние на механизмы депрессивных состояний питуитрина — экстракта задней доли гипофиза, содержащего в основном вазопрессин и окситоцин. Как известно, в задней доле гипофиза аккумулируются и секретируются гормоны, синтезируемые в крупноклеточных ядрах переднего гипоталамуса. Вазопрессин, или антидиуретический гормон, играет существенную роль в регуляции водного обмена и тонуса артериол, а также выполняет медиаторную функцию в некоторых синапсах гипоталамических нейронов. Окситоцин участвует в регуляции родового акта и секреции молока грудными железами. В последние годы появились отдельные сообщения о психотропных эффектах действия вазопрессина, окситоцина и их аналогов. В ряде работ, кроме того, показано, что экстракты задней доли гипофиза оказывают выраженное стимулирующее действие на функцию аденогипофиза, способствуя секреции большинства его гормонов и выбросу их в кровь.

Питуитрин вводили подкожно в дозе 5 ед. испытуемым с разными формами депрессивного состояния. В 65 % случаев (в основном у больных с меланхолическим и с нерезко выраженным тревожно-меланхолическим синдромом) питуитрин вызывал значитель-



ный антидепрессивный эффект, у двух человек нормотимическое действие после однократного введения препарата продолжалось около суток.

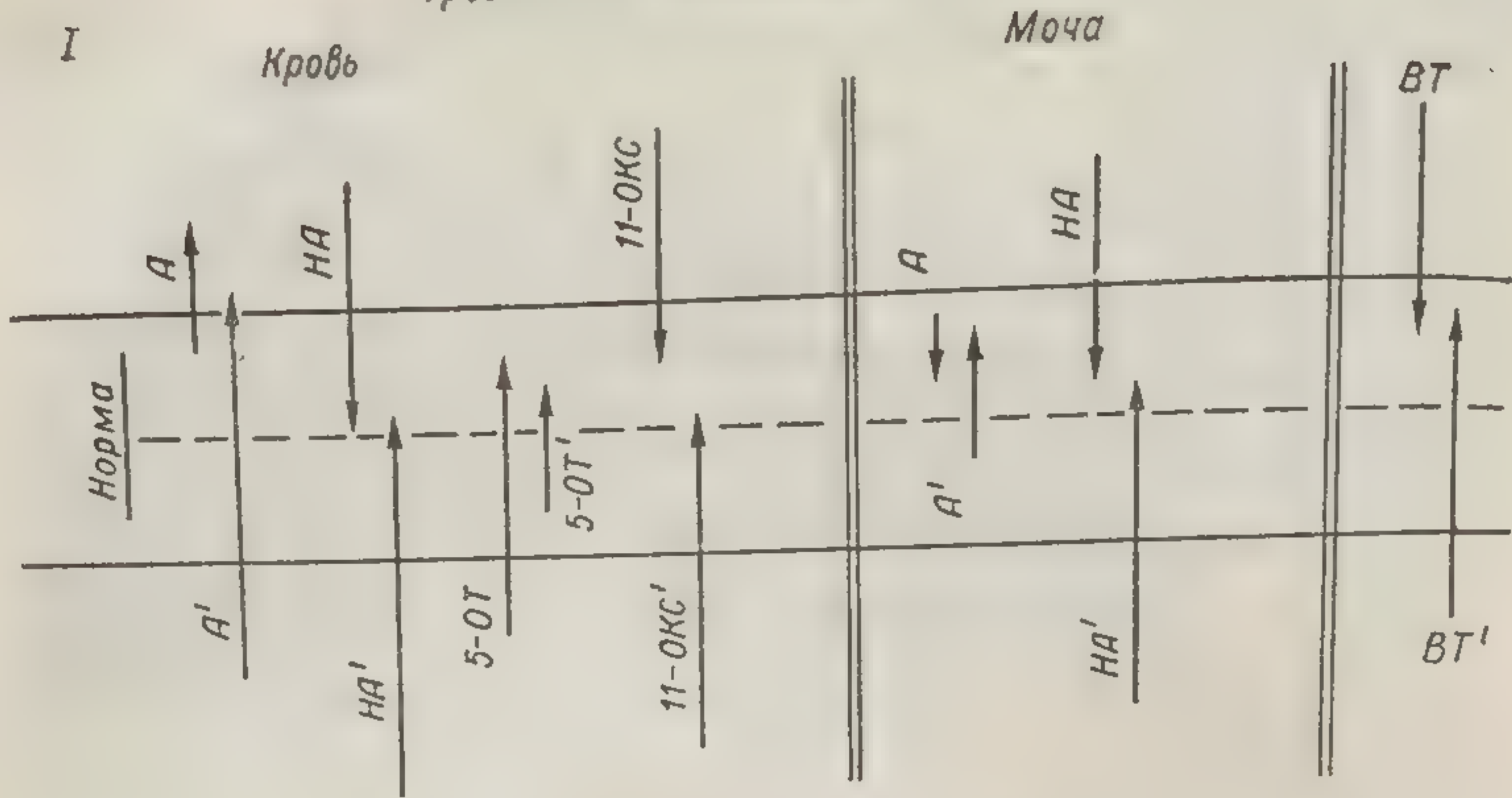
Под влиянием питуитрина ослабляется тормозный процесс в первой сигнальной системе у депрессивных больных с аффектом тоски и явлениями психомоторной заторможенности, а также у лиц с сочетанием чувства тревоги и тоски при невысоком аффективном напряжении. Уменьшается также продолжительность периода темновой адаптации зрительного анализатора, которая у депрессивных больных, как правило, значительно увеличена. Автоматический анализ электроэнцефалограмм показывает, что после введения препарата происходит уменьшение количества  $\delta$ - и  $\theta$ -волн, а также увеличение числа  $\alpha$ -волн, особенно в височно-теменных и лобных отведениях. Вегетативный тонус у больных нормализуется. Весьма характерным является повышение уровня и нормализация содержания НА в крови после инъекции питуитрина (рис. 4). Нормализующее влияние оказывает препарат также на содержание в крови 5-ОТ и 11-ОКС. Что касается уровня в крови А, то он независимо от переживаемого больным аффекта и клинической формы депрессивного состояния повышается (в среднем по группе на 140 %).

Нормализующее воздействие питуитрина сказывается на всем обмене биогенных аминов. Это относится к экскретируемым КА (А и НА), их предшественникам — ДОФА, ДА и к метаболиту — ВМК. Особенно следует подчеркнуть характерные изменения в выделении ДОФА — основного резерва КА. Экскреция ДОФА после введения питуитрина снижается при повышенном исходном уровне и повышается при сниженном. Иначе говоря, питуитрин, по-видимому, вмешивается в интимные механизмы синтеза КА, что может определять процесс нормализации их уровня в крови и моче в результате общего адаптогенного воздействия препарата на организм депрессивных больных. При отсутствии нормализации уровня НА в крови и моче, а также (в меньшей степени) 5-ОТ в крови нормотимического эффекта у больных после инъекции питуитрина не наблюдается (см. рис. 4, II).

Согласно данным нейробиологии, психофармакологии и нейроэндокринологии в последнее десятилетие достаточно убедительно показано, что пептидные гормоны, наряду с уже известной их эндокринной ролью в висцеровегетативных процессах организма, участвуют вместе с классическими нейромедиаторами в регуляции функций центральной нервной системы. Одним из таких нейропептидных гормонов является вазопрессин, который существенно влияет на процессы обучения и консолидации памяти, а также способствует повышению энергетического потенциала организма. Предполагается, что облегчающее действие вазопрессина на консолидацию памяти связано с активацией им терминалей холин- и норадренергических путей в мозге — в дорсальной септальной зоне, гиппокампе, среднем мозге. Согласно другим исследованиям, эффекты воздействия вазопрессина могут быть опосредованы раз-

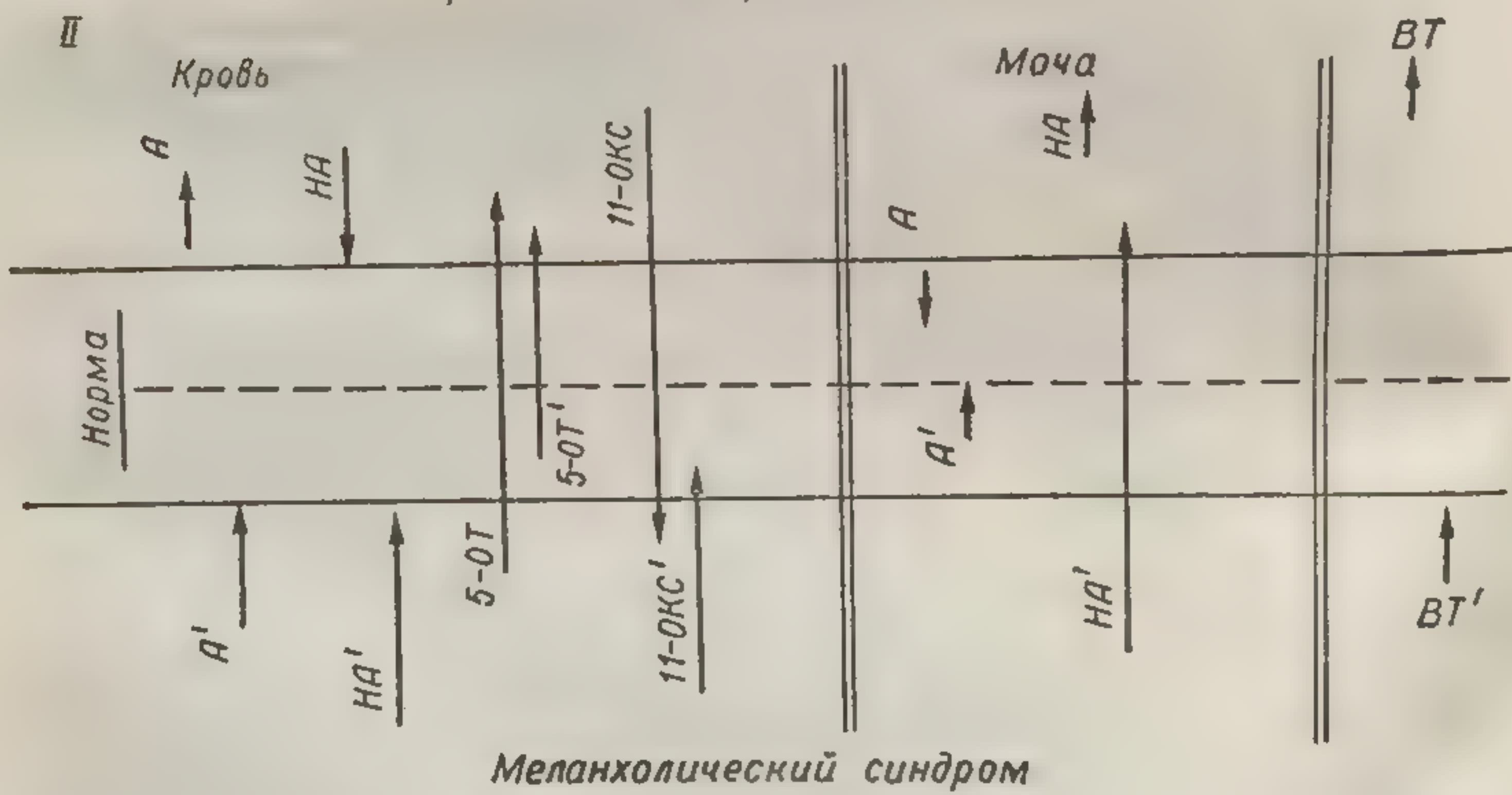


## Тревожная депрессия



## Меланхолический синдром

## Тревожная депрессия



## Меланхолический синдром

Рис. 4. Влияние питуитрина (5 ед.) на вегетативный тонус и содержание в крови и моче гормонов и медиаторов (КА, 5-ОТ, 11-ОКС) у больных МДП в депрессивной фазе:

*I* — с терапевтическим эффектом, *II* — без эффекта. Обозначения те же, что на рис. 2.

ными нейромедиаторными системами: норадренергической, дофаминергической и в меньшей степени — серотонинергической, в зависимости от поведенческой мотивации.

Исходя из указанных данных, а также с учетом существенной роли моноаминэргической медиаторной системы в механизмах



отрицательных эмоциональных реакций, представляет известный интерес исследование влияния аналогов вазопрессина, лишенных периферической гормональной активности, на формирование и развитие эмоционального стресса.

Аналоги вазопрессина, синтезированные в Институте органического синтеза ЛатвССР, вводили в брюшную полость животных в разных дозах (от 0,1 до 20 мкг/100 г массы тела). В опытах на 120 крысах изучалось влияние на содержание КА (А, НА), 5-ОТ и 11-ОКС в крови следующих аналогов вазопрессина: ДГ-ФОВП-(дез-9-глицин)-(2-фенилаланин, 8-орнитин); 2ГДГ-ВОВП-(диглицил-дез-9-глицин)-(4-валин, 8-орнитин); ДГ-АВП-(дез-9-глицин)-(8-аргинин).

При 1-й модели стресса, создаваемого воздействием звука 80 дБ в течение 30 с, (табл. 2) происходит резкое снижение А (в 2 раза) и НА (почти в 3 раза). При 2-й модели стресса, вызываемого погружением животного с грузом, равным 20 % массы тела, в сосуд с водой на 5 мин, наоборот, отмечается выброс в кровь значительного количества А (в 5 раз выше нормы) и НА (почти в 2 раза выше нормы), повышается также уровень 5-ОТ и 11-ОКС (см. табл. 2). Таким образом, при всей трудности экстраполяции данных, полученных при исследовании животных, на человека имеется определенное сходство биохимических сдвигов при 1-й модели стресса с меланхолическим, а при 2-й — с тревожно-ажитированным синдромом (см. табл. 2 и 3).

Аналоги вазопрессина вводили за 30 мин до воздействия на животных раздражителей-стрессоров. Установлено, что вазопрессин оказывает адаптогенное воздействие на адренергическую и серотонинергическую систему, а также на функциональную активность коры надпочечников в период стресса, что проявляется в отсутствии изменений или в нерезких сдвигах, не выходящих за пределы нормы, содержания в крови КА, 5-ОТ и 11-ОКС. Было выяснено, что при экстремальной стрессовой ситуации (2-я модель) доза вазопрессина, необходимая для нормализации биохимических показателей, в среднем в 10 раз ниже дозы, использованной при 1-й модели. Так, нормализующими дозами аналогов вазопрессина ДГ-ФОВП, 2ГДГ-ВОВП и ДГ-АВП при 1-й модели стресса оказались соответственно 5,0; 10,0 и 5,0 мкг/100 г массы тела, в то время как при 2-й модели — 0,5; 0,5; 1,0 мкг/100 г, т. е. соответственно в 10, 20 и 5 раз меньше.

Эксперименты показали также, что малые дозы вазопрессина, способствующие адаптации организма к стрессу (2-я модель), вызывают процесс синхронизации и гиперсинхронизации биотоков вначале в гиппокампе, а затем в ряде других структур мозга (миндалевидном теле, мезодиэнцефальной ретикулярной формации, хвостатом ядре и новой коре). Большие же адаптогенные дозы вазопрессина, вызывающие нормализацию биохимических показателей при 1-й модели стресса, способствуют сдвигу в сторону десинхронизации биотоков в указанных выше мозговых структурах. В результате нейрхимических исследований уста-



новлено, что если при 2-й модели стресса (см. табл. 2) обнаруживается значительное повышение, а при 1-й модели — снижение содержания КА (А и НА) во всех исследованных структурах (новой коре, гипоталамусе и среднем мозге), то при введении животным адаптогенных доз вазопрессина содержание КА во всех трех структурах не выходит за пределы нормы несмотря на стрессовую ситуацию.

Проведенные исследования свидетельствуют о существенной роли вазопрессина в процессах саморегуляции центральной нервной системы и всего организма. В небольших количествах нейропептид способствует, согласно нашим данным, повышению функциональной активности серотонинергической системы, вызывает развитие процесса синхронизации и гиперсинхронизации биотоков в дорсальном гиппокампе, амигдале, а также в структурах мезодиаанцефальной ретикулярной формации. Судя по распространению в мозге медленной синхронизированной активности, а также по увеличению продолжительности латентного периода и времени побегки условнорефлекторной реакции избегания, в центральной нервной системе животных при малых дозах вазопрессина усиливается процесс торможения. О существенной роли серотонинергического механизма в развитии указанных функциональных изменений в мозге свидетельствует не только значительное повышение (почти в 2 раза) уровня 5-ОТ в крови, но и выброс 11-ОКС.

Повышение функциональной активности коры надпочечников следует объяснить стимулирующим влиянием 5-ОТ непосредственно на гипоталамические нейроны в гипофизотропной области мозга, что сопровождается выделением кортиколиберина, а в результате воздействия последнего на аденогипофиз происходит повышенное поступление в кровь АКТГ. Не исключена возможность и другого механизма усиления функции коры надпочечников — непосредственного активирующего влияния малых доз вазопрессина на аденогипофиз, что способствует усилению секреции его гормонов и выбросу их в кровь.

При увеличении вводимых животным доз вазопрессина в 2—3 раза происходит активизация норадренергической системы мозга, на что указывает развитие процесса десинхронизации биотоков в мозговых структурах, значительное повышение содержания КА (А и НА) в крови. Одновременно отмечается снижение активности серотонинергической системы, находящейся, как известно, в антагонистических отношениях с адренергической системой мозга. Об этом свидетельствует повышение при введении больших доз вазопрессина содержания в крови КА и снижение 5-ОТ, а также 11-ОКС в пределы нормы. НА, как отмечалось, оказывает тормозящее влияние на секрецию АКТГ.

Указанные выше механизмы действия вазопрессина в зависимости от введенной животным дозы (малой или большой) по-видимому, лежат в основе его влияния на процессы медиации при эмоциональном стрессе.



В результате исследований установлено, что аналоги вазопрессина оказывают адаптогенное воздействие на адренергическую и серотонинергическую системы, а также на функциональную активность коры надпочечников в период стресса, что проявляется в отсутствии КА, 5-ОТ и 11-ОКС в крови и КА в мозговой ткани или же в нерезких сдвигах их содержания, не выходящих за пределы нормы. Причем наибольший адаптогенный эффект при экстремальной стрессовой ситуации утопления (2-я модель) с весьма характерным выбросом в кровь гормонов и медиаторов, повышением содержания КА в мозговых структурах оказывает превентивное введение малых доз нейропептида. Напротив, при 1-й модели стресса (со значительным снижением концентрации КА в крови и мозге) адаптация к стрессовым изменениям в организме наблюдается при инъекции значительных доз вазопрессина.

Как следует из проведенных экспериментов, малые дозы вазопрессина (способствующие развитию адаптогенных сдвигов при 2-й модели стресса) стимулируют функциональную активность серотонинергической и, по-видимому, реципрокно снижают активность адренергической системы; способствуют они также включению синхронизирующих механизмов мозга и развитие процесса торможения в центральной нервной системе. Большие же адаптогенные дозы вазопрессина, вызывающие нормализацию биохимических и нейрохимических показателей при 1-й модели стресса, способствуют активизации норадренергической системы, развитию процесса десинхронизации биотоков в мозге. Следовательно, ингибирующий эффект воздействия аналогов вазопрессина на адренергическую систему осуществляется при значительно меньших их дозах, чем стимулирующий. Важную роль при этом играет, по-видимому, изменение межцентральных отношений в мозге. При введении малых доз вазопрессина интактным животным происходит активизация гиппокампа, что способствует усилению его нисходящих тормозящих влияний на структуры мезодиэнцефальной ретикулярной формации. Большие же дозы нейропептида оказывают противоположное воздействие, активизируя ретикулярные структуры и снижая функциональный тонус лимбических образований.

Таким образом, вазопрессин обладает свойствами нейромодулятора и в зависимости от дозы может оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее действие на процессы адренергической и серотонинергической медиации в мозге, что позволяет использовать нейропептид в качестве профилактического средства при разных видах эмоционального стресса, и, возможно, — в комбинации с антидепрессантами при лечении разных форм депрессии.

В периферических звеньях системы нейрогуморальной регуляции наибольшее значение имеют адреналин и ацетилхолин. К парасимпатомиметикам можно отнести и инсулин, который, как известно, выделяется в кровь клетками поджелудочной железы, сгруппированными в островки Лангерганса. Резко снижая



содержание сахара в крови, инсулин вызывает мышечную слабость, атонию, расширение зрачков, потливость, сонливость, а в больших дозах — различные явления гипокликемической комы. Согласно данным литературы наиболее чувствительными к инсулину и вызываемой им гипокликемией являются структуры переднего отдела гипоталамуса.

Наши экспериментальные исследования на животных [173, 174, 225] показали, что введение небольших доз инсулина вызывает первые биоэлектрические сдвиги в гиппокампе (появление гиперсинхронизированного  $\theta$ -ритма). Увеличение дозы инсулина приводит вначале к функциональным изменениям в переднем отделе гипоталамуса (преоптической области и паравентрикулярном ядре), что выражается в возникновении в этих структурах быстрого пикоподобного ритма (14—18 кол/с). Несколько позже отмечается развитие процесса десинхронизации биопотенциалов в заднем гипоталамическом ядре, интраламинарных ядрах и ретикулярных ядрах покрышки, а затем в лимбических и кортикальных образованиях мозга. Большие дозы инсулина вызывают появление и распространение в мозге медленной диффузной активности, возникновение судорожных пароксизмов. Следует отметить усиление в несколько раз чувствительности гиппокампа и переднегипоталамических структур к инсулину при старении организма.

Довольно типичным для второй половины ремиссии у больных МДП является развитие диабетоподобного синдрома в связи с нарушением у них углеводно-фосфорного обмена. При этом диабетоподобные расстройства углеводного обмена сопровождаются кетозом, ацидотическим сдвигом, а также некоторыми клиническими и соматическими явлениями, подобными симптоматике латентного (скрытого) диабета.

При анализе факторов, вызывающих дефицит инсулина и развитие диабетоподобных явлений у больных в период ремиссии, нами подчеркивалось значение выраженного парасимпатикотонического сдвига функционального состояния вегетативной нервной системы, избыточного отложения жира в связи с гиперфагией и длительным переизбытком, диссоциации нервных и гуморальных регуляторных влияний на островковые  $\beta$ -клетки, резкого снижения реактивности тканей и развития гиперкликемии. При возникновении симпатикотонического синдрома непосредственно перед психозом и продолжающейся гиперсимпатикотонии при выраженной тревожно-депрессивной и ажитированной депрессии (а также при мании) причины, вызывающие у больных диабетоподобные явления, исчезают. У больных содержание сахара в крови возвращается к верхней границе нормы, повышается его артериально-венозная разница, нормализуются показатели углеводного и фосфорного обмена, клинические симптомы диабетоподобного синдрома исчезают.

Что касается больных с нерезким аффективным напряжением, и особенно с явлениями психомоторной заторможенности, то у них



наблюдается лишь кратковременный сдвиг в сторону нормализации углеводного обмена и связанного с ним фосфорного и жирового обмена в период развития симпатикотонического синдрома в начале приступа. При дальнейшем течении депрессивной фазы и формировании тревожно-меланхолического и особенно меланхолического синдрома вновь появляются те же нарушения углеводного обмена, что и во второй половине ремиссии (в предприступный период). Нормализация углеводного обмена и полное исчезновение диабетоподобных явлений в этих случаях (75 % всех обследованных больных) отмечаются в конце приступа психоза или (при глубокой меланхолии) лишь в начале очередной ремиссии.

Следовательно, во время приступов депрессии наблюдаются глубокие нарушения энергетического обмена в сторону как его активации, так и снижения в соответствии с характером аффективных и других клинических проявлений, а также с периодами протекания болезни. Причем при выраженной тревожной депрессии интенсивность энергетического обмена резко повышается (гиперэнергетический синдром). По ряду показателей (по величине основного обмена, интенсивности гликолиза, степени распада эндогенного жира и др.) энергетический обмен может превосходить таковой при маниакальных состояниях, в то же время для этой формы депрессии довольно характерна сниженная возможность использования углеводов и жиров как основного энергетического материала. При депрессиях со слабо выраженным аффективным напряжением и особенно при меланхолических состояниях наблюдается общее снижение энергетического обмена, что находит клиническое выражение в картине гипознергизма.

В специальной серии исследований изучалось влияние инсулина на депрессивные состояния у больных МДП. Как отмечалось, регуляция углеводного обмена осуществляется сложной функциональной системой, в которой участвуют кроме Ин контринсулярные факторы аденогипофиза, глюкокортикоиды и минералокортикоиды коры надпочечников, А и в меньшей мере НА, глюкагон и тиреотропно-тироксинная система, а также надсегментарные вегетативные центры, организующие вагоинсулярные и симпатико-адреналовые механизмы.

Таким образом, при введении экзогенного инсулина депрессивным больным следовало ожидать существенной перестройки в системе саморегуляции организма, в частности включения симпатико-адреналового механизма, обладающего мощным контринсулярным действием.

Инсулин вводили испытуемым подкожно — однократно (5—15 ед.) или же в течение ряда дней дозы постепенно повышались от небольшой начальной (5—7 ед.) до максимальной (25—40 ед.). У 22 из 31 больного, т. е. в 70 % случаев отмечено антидепрессивное действие Ин. Установлено, что при однократной инъекции Ин испытуемым в зависимости от дозы и симпатикотонической или парасимпатикотонической фазы его действия на висцероэндо-





Рис. 5. Изменения содержания в крови и моче КА, 5-ОТ и 11-ОКС у больных МДП в депрессивной фазе при положительном терапевтическом эффекте введения малых доз инсулина (обозначения см. на рис. 2).

кринные процессы в организме может происходить в большей или меньшей степени выраженное кратковременное (15—45 мин) ослабление аффектов тревоги, страха или тоски. При ежедневном введении нарастающих доз инсулина в течение 10—15 дней наблюдалось не только улучшение самочувствия, но и полный выход некоторых больных из депрессивного состояния (без применения антидепрессантов).

При аффекте тоски (или тоски в сочетании с нерезко выраженной тревогой) на фоне сниженного тонуса симпатической нервной системы и при развитии парасимпатических явлений в организме инсулин в дозе 5—10—15 ед. оказывает кратковременное антидепрессивное влияние в течение симпатикотонической фазы его действия. Наоборот, при выраженном аффективном напряжении и анксиозных симптомах на фоне симпатикотонии и гиперсимпатикотонии антидепрессивный эффект инсулина проявляется при введении его в большей дозе (20—30—40 ед.) и сопровождается снижением тонуса симпатической нервной системы, развитием нормотонии в организме.

При исследовании высшей нервной деятельности (по речедвигательной методике) и биоэлектрической активности мозга (стандартные отведения) у лиц с положительным эффектом действия инсулина на депрессию наблюдается сдвиг в сторону нормализации изучаемых показателей. Причем в высшей нервной деятельности эти положительные изменения наблюдаются главным образом в сфере первой сигнальной системы — у тревожных больных отмечается тенденция к усилению торможения, у тоскливых — наоборот, происходит сдвиг в сторону усиления процесса возбуж-



дения. Изменений во второй сигнальной системе не обнаруживается. Под влиянием инсулина происходят сдвиги и биоэлектрической активности коры головного мозга. Автоматический анализ показывает, что изменения при положительном его эффекте происходят главным образом в диапазоне  $\theta$ - и  $\alpha$ -колебаний. Причем они наиболее выражены в височно-теменных отделах коры мозга в виде увеличения числа  $\alpha$ - и  $\beta$ -волн за счет более медленных колебаний.

У испытуемых, ощущающих ослабление или даже исчезновение отрицательного аффекта под влиянием введенного инсулина, отмечается (рис. 5) сдвиг к нормализации содержания НА в крови (снижение — при высоком уровне, повышение — при низкой его концентрации). Указанные изменения содержания НА в крови коррелируют со сдвигами тонуса вегетативной нервной системы. Отмечается также нормализация уровня 5-ОТ и 11-ОКС в крови, а также НА и А в моче. Весьма характерно, что при положительном эффекте введения инсулина (как и соматотропина, питуитрина и в меньшей степени — трийодтиронина) депрессивный аффект (тревога, страх, тоска и др.) ослабевает или же исчезает при нормализации прежде всего вегетативного тонуса и уровня НА в крови и моче, а также 5-ОТ в крови. Остальные компоненты обмена биогенных аминов нормализуются при полном выходе больного из психотического состояния.

Сходное действие на больных в состоянии депрессии оказывает ретаболил при внутримышечной инъекции по 1 мл 5%-ного раствора каждые 5 дней. Как известно, ретаболил является стероидным веществом со слабыми андрогенными, но сильными и пролонгированными анаболическими свойствами. Анаболический эффект препарата определяется его способностью усиливать процессы синтеза белка, оказывать положительное влияние на азотистый обмен в организме. Кроме того, он, стимулируя функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, вызывает гипогликемию; способствует задержке в организме кальция, калия, натрия, фосфора и других веществ, уменьшает содержание холестерина, В-липидов и фосфолипидов в крови; оказывает эстрогенное и прогестероноподобное действие на женскую половую систему, щитовидную железу и кору надпочечников при снижении их функции.

В результате проведенных исследований установлено, что ретаболил наиболее эффективен при введении больным со сниженным аффективным напряжением, явлениями психомоторной заторможенности. У таких больных развиваются диабетоподобные явления, снижается функциональная активность ряда желез внутренней секреции. Ретаболил у большинства таких больных улучшает общее самочувствие, уменьшает чувство тоски, явления заторможенности, повышает аппетит и др. Положительный эффект введения препарата наблюдается и у больных с нерезко выраженными симптомами тревожной депрессии.

Ретаболил усиливает у больных возбудительный процесс в первой сигнальной системе, одновременно ослабляя тормозной.





Рис. 6. Воздействие ретаболила на вегетативный тонус и содержание в крови А, НА, 5-ОТ и 11-ОКС у больных МДП в период депрессивного приступа (обозначения см. на рис. 2).

На ЭЭГ уменьшается амплитуда и несколько учащается частота синхронизированных ритмов. По данным РЭГ под влиянием препарата повышается тонус мозговых сосудов, улучшается венозный отток. Отмечается также повышение вегетативного тонуса — в сторону нормотонии или слабой симпатикотонии. Ретаболил, кроме того, оказывает общее стимулирующее действие на обмен КА в целом. При этом происходит нормализация содержания НА и 11-ОКС, повышение уровня А и некоторое увеличение концентрации 5-ОТ в крови (в пределах диапазона нормальных величин), нормализация экскреции КА (А и НА) с мочой (рис. 6). В ряде случаев ретаболил может стимулировать значительный выброс А из надпочечников в кровь.

Следовательно, ретаболил оказывает положительное действие на функциональное состояние ряда органов и систем организма больных, улучшая их общее самочувствие, оказывает в большей или меньшей степени выраженное антидепрессивное влияние, особенно при меланхолическом и тревожно-меланхолическом синдроме.

#### ЗНАЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ АДАПТАЦИИ В МЕХАНИЗМЕ НОРМОТИМИЧЕСКИХ СДВИГОВ ПРИ ДЕПРЕССИИ

Адаптационные реакции, обеспечивающие гомеостаз, могут быть направлены на поддержание известных уровней стационарного состояния, на координацию комплексных процессов для устранения или ограничения действия вредоносных факторов, на



выработку или сохранение оптимальных форм взаимодействия организма и среды в изменившихся условиях его существования. У людей способность к адаптации очень переменчива и складывается как из врожденных (генотипических), так и приобретенных (фенотипических) особенностей реактивности организма [95, 108].

Многозвеньевая и многоуровневая центрально-периферическая система регуляции, в частности ее симпатико-адреналовые и вагоинсулярные механизмы, всесторонне обеспечивает постоянство внутренней среды, подготовку и организацию какой-либо деятельности организма и возвращение к исходному состоянию, т. е. осуществляет выполнение всех трех гомеостатических принципов Кеннона.

Представленные выше данные свидетельствуют о возникновении у больных антидепрессивного эффекта в результате процессов адаптации в организме и нормализации гомеостатических сдвигов, прежде всего в центральных и периферических звеньях симпатико-адреналовой системы. Для дальнейшего изучения этого вопроса в специальной серии исследований больным вводили бемеGRID и сукцинат натрия.

БемеGRID (мегимид, мегибал) является стимулятором центральной нервной системы, антагонистом барбитуратов и снотворных средств, возбуждает дыхание и кровообращение. Кроме того, согласно отдельным сообщениям, имеющимся в литературе, он обладает кратковременным антидепрессивным действием.

При внутривенном введении бемеGRIDа (10—20 мл 0,5 %-ного раствора) антидепрессивный эффект наблюдается уже в ближайшие 20—30 мин. Больные (в основном с меланхолическим и тревожно-меланхолическим синдромом) отмечали улучшение самочувствия, снижение или исчезновение отрицательного аффекта, появление бодрости, ощущение прилива энергии, «просветление в голове», что объективно выражается в уменьшении и нередко в полном исчезновении двигательной и речедвигательной заторможенности, депрессивных высказываний и мимики. На высоте положительного терапевтического эффекта бемеGRIDа происходит ослабление тормозного процесса в обеих сигнальных системах (особенно в первой), снижается амплитуда и несколько учащаются корковые биоэлектрические ритмы, увеличиваются периферическое артериальное давление и частота сердечных сокращений, нормализуется вегетативный тонус. Повышается содержание в крови 11-ОКС и КА—А и особенно НА, увеличивается экскреция КА (ДОФА — на 81 %, ДА — на 73 %, А — на 36 % и НА — на 41 %), несколько снижается уровень 5-ОТ в крови и повышается выделение 5-ОИУК [216].

Выраженный тимоаналептический эффект бемеGRIDа продолжается в течение 30—90 мин (реже дольше), после чего волнообразно вновь развивается депрессивное состояние, субъективно воспринимаемое больными более тяжело, чем до введения бемеGRIDа. В моче при этом снова снижается содержание НА, в неко-



торых случаях отмечается полное его исчезновение. У значительной части больных увеличивается экскреция ДОФА и ВМК. Изменение обмена КА в указанном направлении может быть связано с нарушением деятельности ферментных систем на определенных этапах синтеза и инактивации КА.

Проведенные в лаборатории эксперименты на животных (крысах) позволили установить двухфазный характер центрального действия бемегида. В первые 15—20 мин (первая фаза) после его внутрибрюшинного введения в дозе 0,5 мг/100 г массы тела регистрируется выраженный сдвиг в сторону синхронизации биотоков в гиппокампадно-амигдаларном комплексе и появление пароксизмальной активности в переднем отделе гипоталамуса. Вторая фаза (обычно через 20—30 мин после инъекции бемегида) характеризуется генерализованной десинхронизацией биотоков мозга, особенно хорошо выраженной в гипоталамических и лимбических образованиях, которая продолжается около 40—60 мин.

В первый период действия бемегида на биоэлектрическую активность отмечается значительное повышение в крови содержания А и 11-ОКС при одновременном снижении уровня 5-ОТ. Во второй период вначале происходит нормализация уровня А, 5-ОТ и 11-ОКС, а затем — повторное значительное повышение содержания КА, особенно НА (почти в 3 раза) и снижение уровня 5-ОТ. Через 90 мин содержание КА и 11-ОКС возвращается к норме, в то время как концентрация 5-ОТ остается сниженной еще в течение 2,5—3 ч после введения бемегида.

Следовательно, вызывая двухфазные функциональные сдвиги в центре и на периферии, бемегид на определенных этапах своего действия способствует значительному усилению активирующих процессов в центральной нервной системе, что выражается в десинхронизации биотоков в структурах мезодиэнцефальной ретикулярной формации и коре мозга, а также выраженному повышению функциональной активности коры надпочечников и адреномедуллярной функции. Следует полагать, что указанные изменения в центре и на периферии способствуют восстановлению нарушенных процессов саморегуляции в организме больных, прежде всего в симпатико-адреналовой системе, что в конечном итоге приводит к исчезновению явлений психомоторной заторможенности и чувства тоски.

Сходное действие на систему саморегуляции организма оказывает сукцинат натрия (натриева соль янтарной кислоты). Сукцинат натрия — естественный метаболит, который, включаясь в цикл трикарбоновых кислот, значительно улучшает энергетический обмен и восстановительные процессы, устраняет явления метаболического ацидоза, что приводит к восстановлению в организме компенсаторных механизмов.

Согласно данным наших экспериментов на животных, сукцинат натрия в дозе 10 мг (0,2 мл 5 %-ного раствора) на 100 г массы тела вызывает длительную и интенсивную реакцию



десинхронизации биотоков головного мозга. Вначале она проявляется в мезодиэнцефальных структурах мозгового ствола. В дальнейшем процесс десинхронизации биотоков распространяется на лимбические образования (гиппокамп, ядра миндалевидного тела), хвостатое ядро. Низкоамплитудная быстрая электрическая активность в мозговых структурах сопровождается учащением сердечной деятельности, повышением уровня КА (А и НА), в крови и содержания НА в гипоталамусе и мозговом стволе.

Проведенные эксперименты позволяют сделать вывод, что сукцинат натрия стимулирует в первую очередь мезодиэнцефальные адренореактивные структуры мозга, что способствует повышению функциональной активности центральных и периферических отделов симпатико-адреналовой системы. Все это определяет возможность использования сукцината натрия в качестве фактора, оказывающего влияние на процессы регуляции при депрессивных состояниях.

В результате комплексных исследований больных установлено, что сукцинат натрия в разовой дозе 3,0—5,0 г вызывает в 65 % случаев выраженный тимоаналептический эффект при депрессии, особенно при аффекте тоски с явлениями психомоторной заторможенности, при астенических, адинамических и невротических состояниях. При этом происходит значительное ослабление процесса торможения в обеих сигнальных системах и некоторое повышение подвижности основных нервных процессов. На ЭЭГ регистрируется уменьшение количества медленных  $\delta$ - и  $\theta$ -колебаний, усиление  $\alpha$ -активности. Одновременно происходит нормализация вегетососудистого тонуса. У всех исследованных больных уровень НА в крови повышается (при сниженном исходном уровне) либо снижается (при повышенном содержании) в пределы нормы ( $0,97 \pm 0,12$  мкг/л) независимо от характера переживаемого отрицательного аффекта. Концентрация А в крови также нормализуется (повышается или снижается в зависимости от исходного уровня до  $0,395 \pm 0,042$  мкг/л). Отмечается тенденция к нормализации содержания 5-ОТ и 11-ОКС. Об интенсификации обмена КА в целом под влиянием сукцината натрия свидетельствует повышенная экскреция НА (нередко выше нормы), ДОФА, ВМК и особенно ДА. Содержание последнего в моче достигает  $545 \pm 40,8$  мкг/г креатинина (при исходной величине до введения сукцината  $222 \pm 21$  мкг/г креатинина и норме (в 4-часовой порции)  $312 \pm 30,2$  мкг/г креатинина). Терапевтическая эффективность сукцината повышается при ежедневном его приеме.

Таким образом, весь представленный в этом разделе материал свидетельствует о том, что у больных МДП во время депрессивного приступа происходят весьма существенные нарушения в различных органах и морфо-функциональных системах организма. Функциональные сдвиги в соматической сфере, отражающие переход организма на новый уровень гомеостаза, возникают в результате включения разных регуляторных систем, особенно симпати-



ко-адреналового и вагонинсулярного механизмов, а также широкого круга гормонов разных эндокринных систем — прежде всего питуитринокортикальной, питуитриногонадной и инсулиновой систем, гормона роста и вазопрессина.

### РОЛЬ БИОРИТМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ МДП

В процессе эволюции живых существ в связи с регулярными и периодическими изменениями внешней среды (смены дня и ночи, зимы и лета, колебания солнечной активности, геомагнитного поля и т. п.) в организме сформировались специальные механизмы регуляции его жизнедеятельности, благодаря которым осуществляется подготовка клеток, тканей, органов, морфофункциональных систем к ожидаемым и предсказуемым внешним воздействиям (освещенности, температуры, атмосферного давления) и другим внешним влияниям, связанным прежде всего с вращением Земли по отношению к Солнцу). Иначе говоря, в организме постоянно происходят опережающие колебания гомеостатических функций, которые возникают в определенное и точное время и представляют собой приспособительные реакции в связи с реальными требованиями среды. Кроме того, ритмическая функциональная активность различных структур от субклеточного до системного уровня не только обусловлена необходимостью их мобилизации к ожидаемым воздействиям, но и определяется пластическими процессами восстановления веществ и энергии, утраченных в процессах деятельности.

Согласно данным литературы, существуют следующие основные ритмы: высокочастотные, среднечастотные и низкочастотные. Первые включают в себя ритмы с периодом не более 30 мин. Среднечастотные ритмы имеют периоды от 30 мин до 6 сут. В связи с этим они делятся на ультраданный ритм (от 30 мин до 20 ч), циркадный (от 20 до 28 ч), имеющий связь с приливно-отливными процессами в природе, и инфраданный (от 28 ч до 6 сут). Низкочастотные ритмы включают в себя периоды: недельный, двадцатидневный, тридцатидневный (лунный), сезонный и годичный.

Исследование биоритмического распределения функций при адаптационных процессах в организме человека позволяет глубже проникнуть в сущность саморегуляции гомеостаза. Каждый организм обладает своим индивидуальным диапазоном реакций, зависящих как от его генетически-конституциональных особенностей, так и от перенесенных в прошлом экзогенных воздействий. В разные периоды биоритмов реактивность организма существенно изменяется, что, естественно, сказывается на его способности к адаптации в изменяющихся условиях среды, а тем более — к влиянию вредоносных факторов. При снижении диапазона приспособительных реакций, особенно при «динамическом рассогласовании» деятельности адаптационных механизмов [130], ответ



организма на внешние воздействия в связи с изменениями его реактивности либо не адекватен нагрузке, либо превышает функциональные возможности, что может стать причиной возникновения и развития болезненного состояния. Например, реактивность и возбудимость женского организма резко изменяется в разные фазы менструального цикла. Раздражающие факторы, на которые почти не реагируют женщины в начальной фазе менструального цикла, могут вызвать бурную психическую реакцию, совпадая с последней его фазой.

Примером роли стереотипа циркадного ритма биологических процессов является также возникновение неврозоподобных и астенических состояний у здоровых людей вследствие «ошибки» биологических часов при перемещении их в другой географический пояс. Эти и другие десинхронозы являются болезнями адаптации, причина которых — несовпадение биоритмов организма с ритмами внешних воздействий. Особое значение имеет рассогласование внутренних ритмов организма с ритмами внешней среды при нарушениях функционального состояния центральной нервной системы и ее регуляторных механизмов. В настоящее время достаточно хорошо известна сезонная периодичность с обострениями в весенне-осенний период МДП, рекуррентной шизофрении, травматического психоза, язвенной болезни, ревматических и других хронических воспалительных заболеваний. При ряде заболеваний наблюдаются суточные колебания в степени проявления зрительных галлюцинаций и бредовых переживаний, эпилептических припадков, алгических состояний, изменений функции сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной систем и др. Эти и другие клинические факты подчеркивают значение нарушений биоритмических процессов в организме (врожденного или приобретенного характера) при ряде патологических состояний у человека.

Именно генетическая слабость механизмов, регулирующих биологические ритмы в организме, является, по нашему мнению, ведущим звеном патогенеза МДП. Выше отмечались такие типичные для этого заболевания признаки, как сезонность и периодичность психотических приступов, суточные колебания их интенсивности, расстройства циклической структуры сна и месячных, сосудистого тонуса, деятельности желудочно-кишечного тракта, изменения температуры тела. Довольно типичным, согласно данным ряда авторов, является нарушение у больных МДП циркадного ритма выделения мелатонина (N-ацетилметокситриптамина), нейромедиаторов — биогенных аминов (НА, ДА и 5-ОТ) и чувствительности к ним рецепторов центральной нервной системы, секрции гипоталамических рилизинг-факторов (кортиколиберина, меланолиберина, тиролиберина, соматолиберина, гонадолиберина и др.), соответствующих тропных гормонов аденогипофиза и гормонов периферических эндокринных желез. В литературе имеются сведения об изменениях у депрессивных больных скорости захвата 5-ОТ тромбоцитами в зависимости от времени



суток, периодичности экскреции 3-метокси-4-оксифенилгликоля (метаболита норэпинефрина), а также от содержания в плазме крови кинуренинов, триптофана, активности ДБГ и других показателей функций организма.

Указанные данные свидетельствуют о недостаточной общей устойчивости и надежности системы саморегуляции гомеостаза у больных МДП, в том числе адаптационных механизмов регуляции биоритмических процессов в организме. Все это, очевидно, и определяет возможность декомпенсации функциональной активности организма при воздействии ряда психогенных и соматогенных факторов и его высокую реактивность при периодических изменениях условий внешней среды, особенно сезонных.

У здоровых людей эти воздействия мало отражаются на самочувствии; у лиц же с врожденными или приобретенными в результате болезни и выраженными расстройствами нейрогуморальной регуляции факторы внешней среды могут способствовать возникновению или ухудшению болезненного состояния.

Нейрогуморальные механизмы являются ведущими при формировании функционального состояния организма, а также при определенных его сдвигах в направлении как сенсibilизации (повышенной чувствительности), так и усиления резистентности его функций в зависимости от характера предстоящих новых условий существования. Центральная регуляция ритмических и периодических сдвигов гомеостаза осуществляется в основном структурами гипоталамуса, лимбической системы и ретикулярной формации мозгового ствола, а также железами внутренней секреции. Причем особая роль в регуляции биоритмов придается в последние годы эпифизу. Через него в организм поступает информация об освещенности внешней среды, эпифиз имеет тесную связь с гонадотропной функцией, он влияет на секрецию гормона роста, гормонов коры надпочечников, щитовидной и околощитовидной желез. Его функциональная активность тесно связана с деятельностью гипоталамических и лимбических образований мозга.

Главная роль в возникновении церебральных и соматических нарушений при депрессивных состояниях принадлежит изменениям межцентральных отношений в лимбико-гипоталамо-ретикулярном комплексе головного мозга. В результате патологических сдвигов в центрах нейрогуморальной регуляции, возникающих, по-видимому, в связи с расстройством механизмов, которые осуществляют регуляцию биоритмов в организме, происходят весьма серьезные сдвиги гомеостатических функций, которые проявляются на периферии однонаправленными висцеровеgetативными, сосудистыми, эндокринными и обменными изменениями, что и определяет формирование двух основных клинических вариантов депрессии (тревожной и тоскливой) в рамках МДП.

В то же время эти периферические гомеостатические изменения не остаются, очевидно, без последствий и для самих центров регуляции. Все они в связи с их однонаправленным характером



усиливают и поддерживают по механизму обратных связей нарушения межцентральных взаимоотношений на уровне лимбических, гипоталамических и ретикулярных структур головного мозга, обуславливая во многом выраженность и продолжительность, а также в известной степени периодичность и модальность фаз МДП. Клинические формы депрессии характеризуются при этом разной мозаикой и направленностью возбуждения преимущественно адренергических или серотонинергических нейронов, а также холинергических нервных клеток.

Весьма важно отметить, что возвращение только некоторых систем гомеостаза, прежде всего центральных и периферических звеньев симпатико-адреналовой системы, на прежний уровень (в результате адаптогенного влияния ряда гормональных и фармакологических препаратов, а также биологически активных веществ) приводит к немедленному ослаблению и исчезновению депрессивного аффекта, что указывает, естественно, на вторичный характер возникающих при этом заболеваниях эмоциональных нарушений. Следовательно, в патогенезе МДП следует учитывать тесное взаимодействие центра и периферии, которое происходит по механизму обратной положительной связи и прослеживается как в период ремиссии, так и в процессе возникновения и развития психоза, определяя модальность, интенсивность и длительность аффективных нарушений.



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕНТРАЛЬНО-ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ РЕАКТИВНОЙ И СОМАТОГЕННОЙ ДЕПРЕССИЯХ

Одним из важных подходов к изучению механизмов аффективной патологии при депрессиях разного генеза является, по нашему мнению, сравнительная патофизиологическая характеристика данных комплексного исследования церебральных и соматических функций организма, что позволяет более четко дифференцировать эти депрессивные состояния, а также приблизиться к пониманию их патогенеза.

Нами исследованы 87 больных с реактивной (психогенной) и соматогенной депрессиями в возрасте от 20 до 35 лет. У большинства больных наблюдались тревожно-депрессивный и астено-депрессивный синдромы. У больных психогенной депрессией отмечалась сосредоточенность всех мыслей и переживаний на обстоятельствах и содержании самой психотравмы, в то же время довольно характерным было непостоянство, лабильность состояния в зависимости от ситуационных влияний или психотерапевтических внушений. В одних случаях наблюдались тревога, приступы острого страха, явления аффективного напряжения и двигательного беспокойства с чрезмерной жестикуляцией в сочетании с раздражительным недовольством, стремлением оправдать себя (больной — «жертва» травматических обстоятельств), повышенной чувствительностью, обидчивостью, демонстративностью мимики, жестов, поз. В других случаях отмечались нерезко выраженный аффект тоски, уныние, апатия, усталость, подавленность с повышенной утомляемостью, малоподвижность, гиперестезия, ипохондричность. У всех больных психогенной депрессией суточные колебания состояния либо отсутствовали, либо ухудшение самочувствия отмечалось вечером перед сном, наблюдались также различные вегетативные расстройства, нарушения засыпания и сон с тягостными сновидениями.

У исследованных нами больных соматогенной депрессией психические нарушения развились на фоне эндокринопатий, остаточных явлений арахноидитов и диэнцефалитов разной этиологии, а также травм мозга, после перенесенного гриппа, родов. В одних случаях у больных наблюдались явления тревожной боязливости, временами чувство безотчетной тревоги и страха, в сочетании с резкой раздражительностью. В других — отме-



чались выраженное аффективное напряжение, двигательное беспокойство, суицидальные тенденции. У некоторых больных наблюдалось ажитированное состояние, однако у большинства, наоборот, преобладали слабость, вялость, угнетенность, тоскливость, явления психомоторной заторможенности. Нередко больные жаловались на головную боль, легкие головокружения, боли в сердце, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, расстройства сна. Самочувствие больных, как правило, ухудшалось к вечеру.

В результате комплексных исследований указанных больных установлено [176—178, 183, 184, 188, 189, 219], что при психогенной и соматогенной депрессиях наблюдаются те же три основных типа биоэлектрической активности головного мозга, что и при эндогенной депрессии (см. рис. 1). Причем особенно сходен характер биоэлектрических процессов в коре мозга больных психогенной и циркулярной депрессиями. У тех и других наблюдается низкоамплитудная асинхронная активность (I тип ЭЭГ), гиперсинхронизация биотоков (III тип ЭЭГ) и промежуточный II тип ЭЭГ. В отличие от МДП у больных психогенной депрессией не отмечено билатерально-синхронных вспышек  $\theta$ -волн и высокочастотных  $\delta$ -волн в височных отделах мозга, однако могут регистрироваться, по нашим данным, диффузные медленные колебания невысокой амплитуды (35—40 мкВ) в лобных и затылочно-теменных областях (особенно при III типе ЭЭГ). Довольно характерным для психогенной депрессии является значительное преобладание (почти в 78,3 % случаев) у больных I типа ЭЭГ, т. е. низкоамплитудной быстрой десинхронизированной активности с реактивностью при воздействии световых, звуковых и иных раздражителей. Реже встречались II и III типы ЭЭГ (соответственно в 8,7 и 13 % случаев).

Сдвиги биоэлектрической активности мозга у больных соматогенной депрессией носят более разнообразный характер. У 68 % больных обнаружены локальные патологические изменения в виде фокусов беспорядочно протекающих  $\delta$ - и  $\theta$ -волн, отдельных пиков и острых колебаний, главным образом в височных отделах коры мозга. У некоторых больных регистрировались двусторонние пароксизмы  $\theta$ -волн и высокочастотных  $\delta$ -колебаний, протекавших с межполушарной амплитудной асимметрией. У остальных больных изменения ЭЭГ были биполярно-симметричными и проявлялись в виде низковольтной (не выше 35 мкВ) асинхронной активности или синхронизированной ритмики. По общему характеру генерализованной биоэлектрической активности, независимо от фокальных изменений в височных отделах мозга, электроэнцефалограммы больных соматогенной депрессией были распределены на три основных типа с такой же частотно-амплитудной характеристикой, как и у больных эндогенной и психогенной депрессиями. У больных соматогенной депрессией чаще всего отмечался III тип ЭЭГ (62,5 %), значительно реже I и II типы (соответственно 25,0 и 12,5 %).



При клинико-энцефалографических сопоставлениях оказалось, что при ЭЭГ далеко не всегда коррелирует с особенностями психопатологической картины психогенной депрессии. Так, у 50 % больных с I типом ЭЭГ наблюдалось выраженное аффективное напряжение с тревогой, раздражительностью, двигательным беспокойством. Однако у 18,8 % больных, несмотря на десинхронизированный характер ЭЭГ (I тип), аффективное напряжение было выражено слабо, а у трети больных (31,2 %) отмечалось депрессивное состояние с психомоторной заторможенностью, резко выраженным аффектом тоски, явлениями выраженной астении. Еще в меньшей степени характер биоэлектрической активности соответствовал клинической картине депрессии у больных со II и III типами ЭЭГ: несмотря на явления аффективного напряжения и тревожного беспокойства, иногда страха, у больных в коре мозга регистрировалась генерализованная синхронизация и гиперсинхронизация  $\alpha$ -ритма.

Независимо от характера ЭЭГ и особенностей психопатологической структуры депрессии почти у всех больных наблюдается сдвиг тонуса периферической вегетативной нервной системы (по данным пробы Даньини—Ашнера и кожно-гальванического рефлекса) в сторону симпатикотонии, сосудистый тонус (пульс, артериальное давление) также несколько повышается или же (чаще) остается в пределах нормы. Следует отметить значительную лабильность у больных частоты сердечных сокращений и в меньшей степени артериального давления: они легко изменяются в зависимости от ситуационных влияний, воспоминаний о психотравме, а также при психотерапевтической беседе.

Экскреция НА также прямо не зависит от модальности депрессивного синдрома и типа ЭЭГ, как при эндогенной депрессии. Так, при I типе ЭЭГ (табл. 4) повышение выделения НА у больных статистически недостоверно. Не обнаружены также выраженные изменения экскреции других КА (А и ДА), их уровень в моче находится в пределах нормы. Причем наряду с нерезко выраженными изменениями выделения с мочой КА значительно снижается интенсивность их катаболизма, на что указывает уменьшение экскреции МН+НМН, ДОМК и ВМК. Содержание 5-ОТ в крови и 5-ОИУК в моче снижено. Однако довольно типичным для больных психогенной депрессией с I и II типами ЭЭГ наряду с симпатикотонией является значительное повышение содержания А в крови (данные об обмене КА и 5-ОТ при III типе ЭЭГ не приводятся в связи с недостаточным количеством исследованных больных).

Как при МДП, у больных психогенной депрессией проводили аминазиновую и адреналиновую пробы. Инъекция 50 мг аминазина вызывала у всех больных замедление корковой биоэлектрической активности, что проявляется в возникновении или усилении  $\alpha$ -ритма, а также диффузных, симметрично протекающих в обеих гемисферах медленных колебаний в диапазоне  $\delta$ - и  $\theta$ -волн.

Таблица 4. Характеристика обмена биогенных аминов (КА и 5-ОТ) у больных психогенной и соматогенной депрессией с разными типами ЭЭГ

Субстрат	Биохимический показатель	Здоровые испытуемые (n = 25), 20—40 лет	Психогенная депрессия			Соматогенная депрессия		
			I тип ЭЭГ	II тип ЭЭГ	I тип ЭЭГ	I тип ЭЭГ	II тип ЭЭГ	III тип ЭЭГ



Таблица 4. Характеристика обмена биогенных аминок (КА и 5-ОТ) у больных психогенной и соматогенной депрессией с разными типами ЭЭГ

Субстрат	Биохимический показатель	Здоровые испытуемые (n = 23), 20—40 лет	Психогенная депрессия		Соматогенная депрессия	
			I тип ЭЭГ	II тип ЭЭГ	I тип ЭЭГ	III тип ЭЭГ
Кровь	А	0,395±0,042	0,73±0,114*	0,52±0,076	—	0,55±0,06
	НА	0,970±0,120	1,10±0,11	0,91±0,12	—	0,70±0,11*
	5-ОТ	0,146±0,004	0,109±0,015*	0,114±0,012*	0,118±0,01*	0,115±0,01*
Моча	А	5,10±0,49	4,69±0,60	5,23±0,60	4,80±0,38	5,47±0,40
	НА	35,70±2,17	41,30±4,30	29,00±3,80	37,90±4,01	28,70±4,60
	ДОФА	47,10±3,10	50,30±5,90	45,70±6,2	59,20±6,0	57,70±6,2
	ДА	356±40,1	366±40,1	322±42	336±98	297±20,1
	МН+НМН	610±21	447±66,6*	592±41	517±93,4	592±31
	ДОМК	608±22	422±51,5*	482±76*	508±99,3	587±20,2
	ВМК	2,7±0,12	1,62±0,41*	2,86±0,26	2,95±0,61	3,15±0,30
	5-ОИУК	4,1±0,55	2,38±0,55*	2,93±0,37*	4,20±0,41	3,72±0,39

Примечание. Звездочкой отмечены статистически достоверные сдвиги показателей по сравнению с нормой.



Параллельно биоэлектрическим сдвигам в коре мозга отмечалось общее успокоение больных, появление легкой сонливости. В то же время у больных с I типом ЭЭГ почти в 50 % случаев после инъекции аминазина регистрировался сдвиг функционального состояния вегетативной нервной системы в сторону усиления симпатикотонии. У больных со II типом ЭЭГ наблюдалось парадоксальное повышение частоты сердечных сокращений и артериального давления. У 40 % больных с разными типами ЭЭГ под влиянием аминазина отмечалось повышение экскреции НА.

Диссоциация показателей при исследовании ЭЭГ, сосудистого и вегетативного тонуса, экскреции НА отмечалась у больных психогенной депрессией и после инъекции адреналина. Так, например, у ряда больных с I типом ЭЭГ адреналин вызывал замедление биоэлектрической активности мозга, появление в коре больших полушарий отдельных экзепляров и групп  $\alpha$ -волн при отсутствии изменений в самочувствии больных. У других, наоборот, возникал или усиливался процесс десинхронизации биотоков. При этом у многих испытуемых наблюдалась парадоксальная реакция снижения сосудистого тонуса (частоты сердечных сокращений и (или) артериального давления). У некоторых из них (особенно со II и III типами ЭЭГ) в таких случаях регистрировалась выраженная парасимпатикотоническая реакция со значительной брадикардией, снижением артериального давления, потливостью, тошнотой, иногда рвотой. Экскреция НА при введении экзогенного адреналина у большинства больных увеличивалась.

При анализе результатов комплексного исследования больных психогенной депрессией прежде всего следует отметить, что в отличие от весьма характерных однонаправленных центральных и периферических функциональных сдвигов при эндогенной депрессии у них не обнаружена прямая корреляция между характером биоэлектрической активности мозга, сосудистым и вегетативным тонусом, обменом моноаминов и психопатологической картиной. Этот факт может иметь дифференциально-диагностическое значение, поскольку разнонаправленность показателей функционального состояния разных систем организма позволяет при комплексном исследовании больных различать реактивную (психогенную) и эндогенную депрессию [189].

Важными и характерными для психогенной депрессии следует считать некоторые общие закономерности в функциональных сдвигах в организме больных. Прежде всего речь идет о существовании у подавляющего большинства из них (почти в 80 % случаев) сходных биоэлектрических изменений в мозге — о доминировании в коре полушарий низковольтной десинхронизированной активности (I тип ЭЭГ). Кроме того, у больных отмечается выраженное повышение тонуса симпатической нервной системы и содержания А в крови (содержание 5-ОТ, напротив, падает). Статистически достоверных изменений частоты сердечных сокращений, артериального давления и экскреции КА не обнаружено. Обращает на себя внимание большая лабильность большинства указанных



выше показателей, которая во многом зависит от преходящих ситуационных моментов. Поэтому, обсуждая результаты исследований сосудистого тонуса и экскреции КА, следует, очевидно, говорить лишь о тенденции к повышению этих показателей в связи с общей симпатикотонической направленностью вегетативной нервной системы у больных психогенной депрессией.

Для больных психогенной депрессией характерно также отсутствие однонаправленности изменений экскреции КА и их метаболитов. Недостаточная инаktivация КА (на это указывает значительное уменьшение экскреции ДОМК и ВМК), возможно, определяется сниженной активностью периферической МАО. Кроме того, сниженная концентрация 5-ОИУК в моче коррелирует с уменьшением содержания 5-ОТ в крови у подавляющего большинства больных этой группы, что свидетельствует о сниженном кругообороте 5-ОТ при психогенной депрессии независимо от ее клинической формы.

Десинхронизированный характер биоэлектрической активности мозга у большинства больных, симпатикотонический сдвиг вегетативной нервной системы, повышенное содержание в крови А и сниженное содержание 5-ОТ при неустойчивом уровне НА и отсутствии статистически достоверных изменений сосудистого тонуса и экскреции КА, а также характер реакций на введение больным аминазина и адреналина позволяют высказать предположение о существовании при психогенной депрессии локального сильного и инертного возбуждения холинергических нейронов кортико-медиальной группы ядер амигдалы, которые играют важную роль в регуляции тонуса симпатической нервной системы. Адренергические структуры заднего гипоталамуса и ретикулярной формации вовлекаются в процесс возбуждения, очевидно, лишь при психогенной депрессии с высоким аффективным напряжением. Эти данные подтверждают представления

Следовательно, наши данные подтверждают представления И. П. Павлова [144] о двух механизмах возникновения психогенной депрессии — развитии в коре мозга запредельного торможения или же формировании в ней «больных пунктов», т. е. стойких и инертных очагов возбуждения. Причем в отличие от эндогенной депрессии для психогенной депрессии характерно существование регионарных, мало коррелирующих между собой сдвигов лишь на отдельных уровнях саморегулирующейся системы организма и значительно меньшее нарушение гомеостатических процессов.

При клиническом исследовании больных соматогенной депрессией также выявляется разнонаправленность показателей функционального состояния разных уровней системы саморегуляции организма, причем выраженная сильнее, чем при психогенной депрессии. Так, у больных с I типом ЭЭГ в 67 % случаев наблюдалась корреляция между десинхронизированным характером биоэлектрической активности мозга и выраженным аффективным напряжением. Однако вегетативный и сосудистый тонус был повышен только в 33,4 % случаев. Реже отмечалась корреляция между биоэлектрической активностью мозга, вегетососудистым



тонусом, экскрецией НА и клинической картиной при III типе ЭЭГ. Синхронизация и гиперсинхронизация биотоков мозга сопровождалась у этих больных повышением сосудистого и вегетативного тонуса. Коррелятивные изменения указанных показателей обнаружены лишь у четверти больных.

При II типе ЭЭГ у больных в большинстве случаев удавалось обнаружить однонаправленность указанных показателей функционального состояния разных систем организма. Однако они мало соответствовали клиническим симптомам выраженного аффективного напряжения с тревогой и страхом или астено-депрессивному синдрому с преобладанием двигательной и интеллектуальной заторможенности, тоскливости, что сочеталось, как правило, с головными болями, слабостью, повышенной утомляемостью, раздражительностью, ипохондрической настроенностью, плохим сном.

При соматогенной депрессии изменения экскреции КА, как и других показателей обмена КА, оказались статистически недостоверными в связи со значительными колебаниями показателей у отдельных больных (см. табл. 4). Они меньше выражены при I типе ЭЭГ (колебания уровня НА в моче в пределах 22,8—45,1 мкг/л). В то же время обнаружена общая тенденция к снижению экскреции НА (особенно у больных с III типом ЭЭГ). В крови уровень НА при III типе ЭЭГ статистически достоверно снижен ( $0,70 \pm 0,11$  мкг/л при норме  $0,97 \pm 0,12$  мкг/л).

Весьма характерным для соматогенной, как и для психогенной депрессии является значительное снижение (статистически достоверное) содержания в крови 5-ОТ независимо от психопатологической симптоматики и типа ЭЭГ у депрессивных больных (см. табл. 4).

Инъекция 50 мг аминазина у подавляющего большинства депрессивных больных вызвала повышение сосудистого и вегетативного тонуса, у части больных (особенно с III типом ЭЭГ) при этом повышалась и экскреция НА. Указанные изменения возникали на фоне замедления биоэлектрической активности мозга (особенно при II и III типе ЭЭГ) и сопровождалась общим успокоением и сонливостью. Инъекция адреналина также способствовала возникновению ряда парадоксальных реакций в организме больных. Так, у некоторых больных адреналин вызывал замедление корковой активности, снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений, чаще, однако, в этих случаях диссоциация касалась лишь какого-либо одного показателя.

Результаты проведенных в лаборатории исследований показали, что у больных соматогенной депрессией отсутствует корреляция между биоэлектрической активностью головного мозга, сосудистым и вегетативным тонусом, экскрецией и содержанием КА в крови, а также уровнем 5-ОТ и клинической картиной для каждого вида аффективной патологии. Разнонаправленность сдвигов функционального состояния разных систем организма при соматогенной депрессии позволяет отличать ее от эндогенной депрес-



сии, для которой весьма характерна четкая корреляция исследованных показателей. Данный вид аффективной патологии отличается и от психогенной депрессии, для которой характерным являются десинхронизированный тип ЭЭГ, симпатикотония и повышенное содержание А в крови большинства больных.

Несмотря на то, что психопатологический статус соматореактивной депрессии больше напоминает клиническое состояние при психогенной депрессии, а органический — при эндогенной депрессии, характер взаимоотношений ЭЭГ, сосудистого и вегетативного тонуса позволяет объединить оба синдрома в клиническую форму депрессии в рамках соматогенного психоза.

Мультифакториальность этиологии соматогенной депрессии в известной степени затрудняет интерпретацию мало коррелирующих между собой сдвигов в состоянии разных звеньев нейрогуморальной регуляции. В то же время фокальные изменения у 68 % больных, генерализованный характер изменений биоэлектрической активности (десинхронизированный или синхронизированный) при фармакологических пробах позволяют сделать вывод о существовании при соматогенной депрессии функционально-органических изменений в структурах лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса, который играет важную роль в интеграции эмоциональных реакций.

Следует отметить, что при любом патологическом состоянии организма всегда существует сложное взаимодействие специфического и неспецифического, общего и местного, функционального и органического. Поэтому при соматогенной депрессии следует также различать сдвиги в деятельности организма, связанные непосредственно с поражением отдельных образований лимбико-диэнцефальной области (например, в результате перенесенной инфекции), и функциональные изменения в этих мозговых структурах, возникающие вторично в результате длительных и тяжелых соматических (в том числе эндокринных) заболеваний. Причем соматические болезненные состояния, не вызывая сами по себе психических нарушений, могут создавать условия для их возникновения при воздействии дополнительных вредных факторов. В других случаях гуморальные и рефлекторные воздействия на мозг при соматическом заболевании могут являться непосредственной причиной расстройств психической деятельности.

В патогенезе соматогенных депрессий существенную роль играют как первичные, так и вторичные функционально-органические изменения в структурах лимбической системы, мезодиэнцефальной и каудальной ретикулярной формации, которые сопровождаются нарушением функциональных взаимоотношений центральных и периферических звеньев вагоинсулярного и симпатико-адреналового гомеостатических механизмов.

Таким образом, при депрессивных состояниях церебральные и соматические изменения в организме больных в целом выступают согласно представленным выше результатам исследований как объективные признаки субъективно переживаемой отрица-



тельной эмоции. Более того, объективные физиологические сдвиги в организме могут являться мерой количественной оценки переживаемого отрицательного аффекта. Наконец, следует также учитывать, что указанные функциональные изменения сами по себе являются результатом включения нейродинамических механизмов; некоторые из них одновременно представляют собой нейрофизиологическую основу эмоционального переживания. Неравномерный характер функциональных изменений в центральной нервной системе и соматической сфере больных при депрессиях разного генеза определяется, по-видимому, различными патогенетическими механизмами, вызывающими сдвиги гомеостаза на разных его уровнях, а также нейрохимические и нейрофизиологические изменения в системе мозговых структур, интегрирующих эмоциональные реакции в ответ на функциональные сдвиги в организме. Мы полагаем, что патогенный фактор при воздействии на центральную нервную систему и весь организм вызывает существенные нарушения в системе саморегуляции (во всей — при эндогенной депрессии, в отдельных звеньях — при экзогенных), что, в свою очередь, является причиной возникающих аффективных состояний.

Совершенно очевидно, что характер психопатологических и соматических изменений при депрессиях разного генеза зависит не только от воздействующего патогенного фактора и конституционно-генетических особенностей эмоционального реагирования больного, но и от состояния системы регуляторных механизмов, определяющих адаптационно-приспособительные процессы в его организме.

Значительное поражение человека привело к... жилого и старческого... заболеваниями. Изучение возможностей стареющих способствовать возникновению — существенным текущих психических... ный характер. Однако в этом возрасте аффект (по данным разных исследований), и большое значение, клиника, во многом неясными... циальная диагностика с продолжающейся... ности пресенильной. Согласно рекомендации познума, состоявшегося... считается средним, и только возраст 75-... По мнению Э. Я... емся и мы, следует для советской психиатрии (пр... предстарческих, манифестации расстройств, манифестации в 70 лет, и старческих... ванием для этого слу... ных двух возрастных... хопатологическом (с... пени — в нозологии

В позднем возрасте старения... даются, как изв... МЕХ



## ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНОГО ФАКТОРА НА КЛИНИКУ И ПАТОГЕНЕЗ ДЕПРЕССИЙ

Значительное повышение средней продолжительности жизни человека привело к относительному увеличению числа людей пожилого и старческого возраста, страдающих нервно-психическими заболеваниями. Изменения адаптационно-компенсаторных возможностей стареющего организма могут, с одной стороны, способствовать возникновению психоза в позднем возрасте, с другой — существенным образом сказаться на патогенезе и клинике текущих психических заболеваний, особенно имеющих аффективный характер. Однако, несмотря на значительную частоту в позднем возрасте аффективных психозов, в основном депрессивных (по данным разных авторов от 38 до 60 % всех психических заболеваний), и большое количество исследований, посвященных их изучению, клиника, патогенез и лечение этих состояний остаются во многом неясными. Более того, нередко затруднена дифференциальная диагностика депрессивных состояний, особенно в связи с продолжающейся дискуссией о нозологической самостоятельности пресенильной (инволюционной) депрессии.

Согласно рекомендациям специального Международного симпозиума, состоявшегося в 1962 г. в Ленинграде, возраст 54—64 года считается средним, 65—74 года — предстарческим (пожилым) и только возраст 75—90 лет — старческим.

По мнению Э. Я. Штернберга [248], к которому присоединяемся и мы, следует по-прежнему придерживаться традиционного для советской психиатрии разграничения в позднем возрасте предстарческих (пресенильных, инволюционных) психических расстройств, манифестирующих в возрастном периоде от 45 до 60 лет, и старческих — с проявлением у лиц старше 60 лет. Основанием для этого служит то, что психические расстройства указанных двух возрастных периодов отличаются друг от друга в психопатологическом (синдромальном) отношении и в известной степени — в нозологическом плане.

### МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ СТАРЕНИИ

В позднем возрасте начинаются и затем развиваются процессы старения центральной нервной системы, которые сопровождаются, как известно, инволюцией и атрофией прежде всего коры



больших полушарий, а также других мозговых образований (особенно стриопаллидарной системы и в наименьшей степени — гипоталамуса), что приводит с возрастом к уменьшению массы мозга. Указанные процессы, по-видимому, способствуют выявлению старых форм функционирования («диссоциация» — Джексона, «растормаживание» — И. П. Павлова, «раскрепощение» — Л. А. Орбели, «высвобождение» — Фултона).

Речь, естественно, идет только об общей направленности сдвига корково-подкорковых взаимоотношений, поскольку трудно представить «высвобождение» подкорковых образований при старении как результат простого послойного «выключения» высших отделов головного мозга.

Согласно нашим экспериментальным данным, полученным в опытах на животных [174, 173], в связи с неравномерными инволюционными изменениями в головном мозге для позднего возраста характерно снижение субординационных влияний новой коры на старую и древнюю кору, подкорковые образования, что облегчает формирование патологических функциональных систем. При этом выявляется значительное (статистически значимое) повышение возбудимости гиппокампа, некоторых ядер мезэнцефальной ретикулярной формации и других субкортикальных структур при их электростимуляции. Причем если у молодых животных порог возбудимости гиппокампа лишь в 5 раз ниже, чем у ретикулярного ядра покрышки, то при старении он ниже соответственно в 6 раз [174].

Снижение субординационных влияний новой коры по механизму прямых и обратных связей на субкортикальные образования означает не «выпадение» или «выключение» коры, а лишь приспособление к новым условиям жизнедеятельности. Следует полагать, что суть возрастных изменений в мозге состоит не в простом арифметическом уменьшении количества нервных клеток, а в качественно новом их функционировании, определяющем мобилизацию старых и формирование новых приспособительных механизмов.

Согласно данным литературы, изменения нейромедиаторных процессов при старении носят выраженный гетерогенный характер, причем не только в различных, но даже в одной нейромедиаторной системе. Из всех систем нейромедиации наиболее подвержена нарушениям дофаминергическая, что определяется, с одной стороны, ослаблением активности синтезирующих ферментов (тирозингидроксилазы и дофаминдекарбоксилазы) в различных структурах головного мозга, а с другой — параллельным усилением активности катехолразрушающих ферментов (МАО, КОМТ). Ослабление медиаторной функции ДА влечет за собой усиление активности холинергической системы (но лишь на определенном этапе инволюционных процессов в центральной нервной системе). Что касается возрастных изменений адренергической системы, то они изучены менее подробно. Многие авторы указывают на ослабление как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -адренорецепторного связывания в моз-



ге за счет уменьшения общего количества рецепторов, но без изменения их аффинитета, что, безусловно, представляет определенный интерес с точки зрения катехоламиновой гипотезы аффективных нарушений.

Согласно адаптационно-регуляторной теории В. В. Фролькиса, в ходе онтогенеза развиваются два процесса — старения и витаукта (*vita* — жизнь, *auctum* — увеличивать). Один из них сокращает надежность организма, его приспособительные возможности, увеличивает вероятность смерти, второй направлен на сохранение жизнеспособности организма, мобилизацию адаптационно-регуляторных сдвигов, увеличение продолжительности жизни. Взаимоотношение процессов старения и витаукта определяется возрастными изменениями механизмов саморегуляции обмена и функций на всех уровнях жизнедеятельности организма.

На основании многолетних исследований В. В. Фролькис и сотр. [221—226, 21] установили мозаичность, порой — разнонаправленность функциональных изменений в отдельных нервных центрах при старении, что определяет как возникновение существенных нарушений гомеостатических функций, так и формирование новых адаптационных процессов. Характер гормональных влияний по принципу обратных связей на гипоталамо-гипофизарную систему с возрастом изменяется при этом неодинаково: возрастает чувствительность к одним гормональным влияниям (адреналину, тиреоидным гормонам, ацетилхолину и др.) и уменьшается — к другим (андрогенам и др.), снижается реакционная способность при одном типе обратных связей и повышается при другом. Неодинаковые изменения чувствительности гипоталамуса к различным гормонам — причина «гипоталамической дезинформации», т. е. возможности неадекватной реакции гипоталамо-гипофизарной области на возникающие изменения внутренней среды организма [221, 226]. Совершенно очевидно, что рассогласование в поступлении нервной и гуморальной информации в нервные центры имеет не меньшее значение для всей системы саморегуляции, чем сдвиги на этапе прямой связи: ослабление нервного контроля над эффекторами, изменение их чувствительности к гуморальным факторам. Изменение соотношения нервного и гуморального кольца саморегуляции (прямые и обратные связи) служит одной из ведущих причин затяжных, генерализованных метаболических и функциональных реакций при старении.

#### МАНИАКАЛЬНО-ДЕПРЕССИВНЫЙ ПСИХОЗ В ПОЗДНЕМ ВОЗРАСТЕ

Весьма характерным для инволюционного климактерического периода является возникновение значительных нейроэндокринных сдвигов гомеостаза и особая ранимость нервной системы. Причем несмотря на мобилизацию старых и формирование новых адаптационных механизмов, которые удерживают гомеостаз на относительно оптимальном уровне, страдает в этот период прежде



всего надежность системы регуляции. Перестройка центральных интегративных механизмов и изменение в связи с этим роли и соотношения разных звеньев системы саморегуляции является, по-видимому, одной из важных причин повышения эмоциональной реактивности организма в данный возрастной период, что при определенной генетически обусловленной недостаточности центральных регуляторных аппаратов и (или) воздействии дополнительных экзогенных факторов (психогенных, соматогенных и др.) может способствовать, по нашему мнению, возникновению аффективных психозов.

Значительную частоту заболеваний МДП в позднем возрасте впервые отметил Е. Крепелин [313], обративший также внимание на существенное увеличение с возрастом частоты депрессивных фаз. По данным эпидемиологических исследований Е. В. Паничевой [146], манифестация болезни после 50 лет наблюдается у 27 % больных МДП, в том числе у 8,8 % — после 60 лет. Сходные цифры получены нами [134, 177] и другими авторами.

Совершенно очевидно, что подъем заболеваемости МДП в позднем возрасте как в общей популяции исследованных больных, так и при дифференциации их в зависимости от характера дальнейшего течения психоза связан прежде всего с существенными нейроэндокринными сдвигами гомеостаза, которые весьма характерны для климактерически-инволюционного периода онтогенеза человека, а также с резкими изменениями условий жизни и социального окружения.

В результате проведенных нами клинико-электроэнцефалографических сопоставлений установлено, что у больных МДП в возрасте до 40 лет наиболее часто обнаруживаются I и III типы ЭЭГ (соответственно 44,23 и 30,77 % случаев), реже II тип — 25,0 %. Причем у больных с I типом ЭЭГ депрессия характеризуется выраженным аффективным напряжением с анксиозными явлениями и гиперсимпатикотонией на периферии. У больных же с III типом ЭЭГ, наоборот, отмечаются симптомы глубокой меланхолии с нормотонической и ваготонической направленностью висцероэндокринных сдвигов.

Анализ анамнестических сведений для этих двух групп больных достаточно убедительно показывает, что у лиц с I типом ЭЭГ депрессия имеет в подавляющем числе случаев монополярный (периодический) характер течения, а у лиц с III типом ЭЭГ — биполярный. Что касается больных со II типом ЭЭГ, то у них в меньшей части случаев (28,6 %) течение депрессии, по нашим данным, носит монополярный, а в большей (71,4 %) — биполярный характер.

Важно подчеркнуть в связи с продолжающейся в литературе дискуссией о возможности разделения МДП в зависимости от типа течения на два и больше отдельных заболевания, что, согласно нашим данным, монополярная (периодическая) и биполярная депрессии — проявления нозологически единого маниакально-депрессивного психоза и их возникновение определяется единым



патогенезом. Об этом свидетельствуют общие для обеих групп больных висцероэндокринные и обменные сдвиги с двухфазными изменениями вегетативной направленности в период ремиссии, одинаковый механизм возникновения депрессивного приступа в связи с критическими явлениями в гомеостазе, сходная по модальности, хотя и разная по степени выраженности и длительности тревожно-анксиозная картина начала приступа на фоне симпатикотонического синдрома, выраженные нарушения регуляции биоритмов в организме, лежащие в основе клинических проявлений психоза и, наконец, вторичный характер эмоциональных нарушений, который зависит от однонаправленных симпатикотонических и парасимпатикотонических сдвигов, обусловленных первичным нарушением деятельности центральных аппаратов нейрогуморальной регуляции и наблюдаемых как в период ремиссии, так и в процессе развития приступа психоза.

Перестройка центральных интегративных механизмов и изменения в соотношении разных звеньев системы саморегуляции в позднем возрасте способствуют, по нашему мнению, повышению реактивности организма, в том числе эмоциональной, и в то же время — появлению реакций, имеющих нередко парадоксальный характер. При этом, по меткому замечанию Е. С. Авербуха и М. Э. Телешевской [2], происходит «дифференциация» внешних воздействий. Иначе говоря, смазывается специфичность влияния различных инфекций и интоксикаций: обычные непатогенные факторы могут стать стрессовыми и вызывать болезненные состояния, психогении могут проявляться как соматогении, а последние — как психогенные влияния.

Таким образом, увеличение числа заболевших МДП в позднем возрасте следует объяснить развитием начальных и более выраженных инволюционных изменений в центральной нервной системе и во всем организме, а также влиянием ряда соматических (сердечно-сосудистых, эндокринных, обменных и др.) и психотравматизирующих (одиночество, уход на пенсию, смерть близких и т. п.) факторов, наблюдаемых у людей в этот период онтогенеза.

Для изучения некоторых особенностей системы саморегуляции организма в инволюционном периоде нами совместно с Л. С. Ушеренко и Л. А. Крыжановской было проведено в сравнительно-возрастном плане обследование здоровых женщин в молодом и позднем возрасте (в 20—40 и 45—65 лет). Предполагалось, что полученные данные о возрастных компенсаторно-адаптационных сдвигах в организме здоровых людей позволят приблизиться к пониманию механизмов влияния инволюционных процессов на развитие и клинику депрессивных состояний в позднем возрасте.

В результате исследований [188, 179, 191, 192, 113—115] установлено, что у пожилых здоровых женщин показатель функциональной подвижности основных нервных процессов составляет  $0,51 \pm 0,015$  с, а работоспособность коры головного мозга достигает  $6,36 \pm 0,68$  % ошибочных реакций, что по нашим данным



Таблица 5. Характеристика обмена биогенных аминов (КА и 5-ОТ) у здоровых испытуемых в молодом и позднем возрасте

Субстрат	Биохимический показатель	20—40 лет (n=23)	45—65 лет (n=15)
Кровь	А	$0,395 \pm 0,042$	$0,70 \pm 0,52^*$
	НА	$0,970 \pm 0,120$	$0,80 \pm 0,075$
	5-ОТ	$0,146 \pm 0,004$	$0,148 \pm 0,0035$
Моча	А	$5,10 \pm 0,49$	$6,09 \pm 0,70$
	НА	$35,70 \pm 2,17$	$20,20 \pm 1,2^*$
	ДОФА	$47,10 \pm 3,10$	$65,80 \pm 6,1^*$
	ДА	$356 \pm 40,1$	$616 \pm 62,5^*$
	МН+НМН	$610 \pm 21$	$566 \pm 20,2$
	ДОМК	$608 \pm 22$	$712 \pm 23$
	ВМК	$2,7 \pm 0,12$	$4,05 \pm 0,23^*$
	5-ОИУК	$4,1 \pm 0,55$	$4,21 \pm 0,60$

Примечание. Звездочкой отмечены статистически достоверные сдвиги показателей по сравнению с нормой.

и данным литературы мало чем отличается от величин, регистрируемых в молодом возрасте. Согласно данным РЭГ-исследований, у здоровых испытуемых в позднем возрасте происходит повышение тонуса церебральных сосудов, некоторое снижение кровенаполнения полушарий головного мозга, затрудненный венозный отток крови. Наряду с нормальной формой кривой, наблюдаемой у здоровых людей в молодом возрасте, регистрируются кривые с закругленными, уплощенными вершинами, сглаженным дикротическим зубцом, расположенным ближе к вершине, с наличием венозной волны.

У пожилых здоровых людей по сравнению с молодыми наблюдается статистически достоверное снижение экскреции НА с мочой и повышение уровня А в крови, что коррелирует с некоторым повышением у испытуемых тонуса симпатической нервной системы, частоты сердечных сокращений и артериального давления (табл. 5). Увеличивается также экскреция ДОФА, ДА, ВМК. Существенных изменений выделения с мочой А, МН+НМН и ДОМК не выявлено.

Следовательно, с возрастом снижается активность медиаторного звена симпатико-адреналовой системы, играющей важную роль в осуществлении приспособительных реакций и поддержании постоянства внутренней среды организма. Снижение экскреции НА, по-видимому, обусловлено как уменьшением его образования в результате торможения процессов синтеза (на этапе превращения ДА в НА), так и усилением распада. Есть основания полагать, что повышение уровня А в крови (активация гормонального звена симпатико-адреналовой системы) приобретает приспособительный характер в ответ на снижение биосинтеза НА в перифе-



рических нервных окончаниях и, возможно, в центральной нервной системе. Высокое содержание ДА в моче пожилых женщин и низкое НА указывает на затрудненный переход ДА в НА, что связано, согласно данным литературы [290], со значительным возрастным снижением активности дофамин-β-оксидазы, катализирующей этот процесс. Кроме того, в позднем возрасте довольно характерным является резкое замедление элиминации из крови НА (элиминация А практически не изменяется), что можно объяснить снижением интенсивности его обратного захвата адренергическими терминалями [65]. Замедленная элиминация в условиях уменьшенного образования медиатора может играть определенную адаптационную роль: происходит мобилизация механизмов пролонгирования ослабленного медиаторного эффекта.

Таким образом, в инволюционный период, в который происходит перестройка всех систем организма на новый функциональный уровень, когда требуется меньшая затрата энергии и меньшее ее образование, отмечается адаптационное повышение активности симпатико-адреналовой системы главным образом за счет ее гормонального звена. По-видимому, высокая активность этой системы (особенно периферической ее части) является, учитывая значительное повышение чувствительности гипоталамических структур к А и замедленную элиминацию НА, одним из существенных патогенетических факторов, повышающих эмоциональную реактивность организма в позднем возрасте и способствующих развитию аффективного напряжения с анксиозными явлениями при депрессивных состояниях.

Данные литературы и результаты наших клинических наблюдений действительно указывают на значительную частоту и выраженность анксиозно-депрессивных и ажитированных синдромов, возникающих в позднем возрасте в рамках психических заболеваний разного генеза (шизофрении, маниакально-депрессивного психоза, пресенильного, атеросклеротического и иных психозов). Сопоставление данных обследования больных МДП в молодом и позднем возрасте позволило выявить ряд важных особенностей в процессах саморегуляции организма, определяющих клиническую картину у депрессивных больных. Прежде всего в позднем возрасте независимо от характера течения психоза (монополярного или биполярного) в молодом и среднем возрасте резко увеличивается частота тревожных и тревожно-ажитированных состояний с высоким аффективным напряжением (77,8 %). В молодом возрасте подобные состояния встречаются значительно реже (44,3 % случаев). Кроме того, у молодых больных симптомы высокого аффективного напряжения нередко сочетаются с чувством тоски, хотя и слабо выраженной (тревно-депрессивный синдром). В позднем же возрасте анксиозные явления (тревога, страх, ужас, растерянность, психомоторное возбуждение) чаще выступают в чистом виде (тревно-ажитированный синдром). В позднем возрасте по сравнению с молодым наблюдается также меньше случаев меланхолии (соответственно 5,2 и 30,79 % слу-



чаев) и тревожно-меланхолических состояний со слабо выраженным аффективным напряжением и явлениями тревожной тоски (17 и 25 % случаев соответственно).

При депрессивном аффекте у больных в позднем возрасте (но заболевших, однако, в молодом и среднем возрасте) сохраняется весьма типичный для молодого возраста односторонний характер церебральных и соматических изменений. У лиц с выраженным аффективным напряжением, чувством тревоги и страха, явлениями ажитации отмечается десинхронизированный характер активности мозга (I тип ЭЭГ), гиперсимпатикотония, значительное повышение артериального давления, частоты сердечных сокращений, регистрируется (по данным РЭГ) высокий тонус церебральных сосудов и затрудненный венозный отток крови, а также увеличение кровенаполнения полушарий головного мозга (в молодом возрасте это наблюдается лишь у отдельных лиц). Согласно данным исследований, проведенных Б. А. Запоточным, у больных снижается аналитико-синтетическая функция коры больших полушарий, наблюдается сдвиг в соотношении основных нервных процессов в сторону преобладания торможения во второй сигнальной системе. В первой сигнальной системе, наоборот, усиливается возбудительный процесс. У многих больных это проявляется настолько резко, что при дифференцировании звуковых и световых раздражителей они совершают неадекватные реакции только возбудительного типа. Показатель функциональной подвижности основных нервных процессов при тревожной депрессии в позднем возрасте [114, 191, 192] составляет  $1,05 \pm 0,028$  с (норма  $0,51 \pm 0,015$  с) и не отличается от величин, наблюдаемых у больных в молодом возрасте ( $0,97 \pm 0,025$  с). Работоспособность коры головного мозга статистически достоверно снижена по сравнению с контролем ( $6,36 \pm 0,68$  %) и достигает  $9,90 \pm 0,35$  % ошибочных реакций, т. е. не отличается от величин, регистрируемых у лиц молодого возраста ( $10,2 \pm 0,29$  % ошибочных реакций).

При наличии в клинической картине депрессии аффекта тоски и выраженных явлений психомоторного торможения (меланхолический синдром) во всех отделах коры больших полушарий больных доминирует, как и при депрессивном состоянии в молодом возрасте (см. рис 1), синхронизированный и гиперсинхронизированный низкочастотный (7,5—8,0—8,5 кол/с)  $\alpha$ -ритм амплитудой 60—120 мкВ (III тип ЭЭГ). Лобно-затылочный амплитудный градиент обычно сохраняется: вольтаж  $\alpha$ -волн достигает максимальных величин в задних отделах мозга. Могут, как и в молодом возрасте, наблюдаться отдельные билатерально-синхронные вспышки  $\theta$ - и  $\delta$ -волн амплитудой 50—70 мкВ в височных отделах мозга.

При слабо выраженном аффективном напряжении и явлениях «тревожной тоски» (тревно-депрессивный синдром) характер биоэлектрической активности мозга (II тип ЭЭГ; см. рис. 1) в большинстве случаев мало чем отличается от так называемой



условной нормы. В этих случаях в коре больших полушарий регистрируется регулярно протекающий или групповой  $\alpha$ -ритм разной частоты, но в амплитудном диапазоне 35—60 мкВ.

У больных со сниженным аффективным напряжением, особенно с явлениями психомоторного торможения (меланхолический синдром) наблюдается преобладание торможения в обеих сигнальных системах, а также снижение аналитико-синтетической функции коры головного мозга. Отмечается и статистически достоверное снижение у этих больных показателя функциональной подвижности, который составляет  $0,95 \pm 0,008$  с (у здоровых испытуемых того же возраста  $0,51 \pm 0,015$  с).

У большинства больных с меланхолическим синдромом снижается тонус симпатической нервной системы, нередко развивается нормотония и значительно реже, чем в молодом возрасте, — ваготония (по данным пробы Даньини—Ашнера, вегетативного тонуса Кердо, кожно-гальванической реакции). Результаты реоэнцефалографических исследований указывают на повышение тонуса мозговых сосудов и затрудненный венозный отток крови от полушарий головного мозга.

У больных МДП в позднем возрасте происходят весьма существенные изменения в обмене биогенных аминов. При выраженном аффективном напряжении с явлениями ажитации (тревожно-ажитированный синдром) повышается (по сравнению с возрастной нормой; см. табл. 5) содержание в крови КА, особенно А, увеличивается также экскреция А, НА, ДА и особенно ДОФА (табл. 6). Довольно характерным является повышение содержания в крови 5-ОТ, у молодых больных с тем же аффективным синдромом оно снижено. Иначе говоря, у больных в позднем возрасте выравнивается соотношение между двумя медиаторами — НА и 5-ОТ, в то время как в молодом возрасте наблюдается преобладание функциональной активности адренергической системы над серотонинергической (повышено содержание в крови НА, снижено — 5-ОТ).

Согласно данным литературы [6 и др.], 5-ОТ наряду с другими аминами и ацетилхолином участвует в механизмах мобилизации желез внутренней секреции при аффективном напряжении. В частности, показано, что 5-ОТ повышает функциональную активность коры надпочечников и гипоталамо-нейрогипофизарной системы.

Выделение с мочой метаболитов КА — МН + НМН, ДОМК и ВМК снижено по сравнению с соответствующими изменениями у больных в молодом возрасте. Активация симпатико-адреналовой системы у депрессивных больных в позднем возрасте обусловлена в большей мере стимуляцией процессов синтеза КА, обеспечиваемых особенно высоким уровнем ДОФА, в то время как у больных молодого возраста отмечается интенсификация обмена КА в целом.

Следовательно, у лиц, страдающих эндогенной депрессией, в позднем возрасте происходит весьма существенное повышение



Таблица 6. Сравнительная характеристика обмена биогенных аминов (КА и 5-ОТ) у больных МДП разного возраста в зависимости от характера депрессии и типа ЭЭГ

Субстрат	Биохимический показатель	Больные 20—40 лет			Больные 45—60 лет		
		I тип ЭЭГ	II тип ЭЭГ	III тип ЭЭГ	I тип ЭЭГ	II тип ЭЭГ	III тип ЭЭГ
Кровь	А	$0,77 \pm 0,09^*$	$0,57 \pm 0,032^*$	$0,11 \pm 0,004^*$	$0,76 \pm 0,081$	$0,84 \pm 0,052$	$0,58 \pm 0,031$
	НА	$1,74 \pm 0,24^*$	$0,78 \pm 0,08$	$0,44 \pm 0,102^*$	$1,38 \pm 0,14$	$0,62 \pm 0,041$	$0,50 \pm 0,033^*$
	5-ОТ	$0,12 \pm 0,008^*$	$0,104 \pm 0,012^*$	$0,137 \pm 0,011$	$0,182 \pm 0,011^*$	$0,113 \pm 0,006^*$	$0,108 \pm 0,0052^*$
Моча	А	$7,88 \pm 1,4$	$5,87 \pm 0,9$	$4,2 \pm 0,40$	$8,70 \pm 0,8$	$7,03 \pm 0,75$	$4,02 \pm 0,55$
	НА	$57,10 \pm 4,44^*$	$23,80 \pm 4,04^*$	$13,2 \pm 2,9^*$	$67,70 \pm 6,1^*$	$21,80 \pm 4,02$	$20,60 \pm 2,9$
	ДОФА	$67,70 \pm 7,1^*$	$50,10 \pm 5,1$	$63,7 \pm 8,2$	$90,20 \pm 6,1^*$	$57,00 \pm 6,6$	$53,70 \pm 7,7$
	ДА	$498 \pm 38^*$	$357 \pm 30$	$598 \pm 43^*$	$502 \pm 65$	$570 \pm 4,50$	$580 \pm 46$
	МН+НМН	$885 \pm 90^*$	$688 \pm 92$	$585 \pm 23$	$524 \pm 42$	$605 \pm 45$	$663 \pm 55$
	ДОМК	$845 \pm 90,1^*$	$524 \pm 61$	$760 \pm 101$	$612 \pm 65$	$601 \pm 58$	$725 \pm 60$
	ВМК	$4,3 \pm 0,31^*$	$3,73 \pm 0,4^*$	$4,28 \pm 0,51^*$	$3,03 \pm 0,18^*$	$3,31 \pm 0,48$	$3,99 \pm 0,31$
	5-ОИУК	$4,46 \pm 0,63$	$2,68 \pm 0,36^*$	$6,87 \pm 0,51^*$	$4,07 \pm 0,62$	$2,08 \pm 0,18^*$	$6,45 \pm 0,32^*$

Примечание. Звездочкой отмечены статистически достоверные сдвиги показателей по сравнению с возрастной нормой (см. табл. 5).



активности серотонинергической системы, а также нейромедиаторного и особенно гормонального звена симпатико-адреналовой системы, что коррелирует со значительным аффективным напряжением и развитием ажитации. Следует отметить, что выброс 5-ОТ стимулирует образование кортикотропинреализующего фактора, выход АКТГ из аденогипофиза и выделение в кровь кортикостероидов.

Характерная для больных с меланхолическим синдромом в позднем, как и в молодом возрасте, гиперсинхронизация  $\alpha$ -ритма (III тип ЭЭГ; см. рис. 1) сочетается только со статистически достоверным снижением уровня НА в крови. У молодых больных снижается содержание в крови обоих КА—и А, и НА (см. табл. 6). Экскреция А, НА, ДОФА, ДА, метаболитов КА существенно не отличается от таковой в молодом возрасте. Снижение уровня НА может быть обусловлено, с одной стороны, активацией катаболизма КА, с другой — угнетением процессов синтеза (в результате торможения перехода ДА в НА). Примечательно, что у больных с меланхолическим синдромом в позднем возрасте в крови значительно повышается содержание 5-ОТ, т. е. и в данном случае выравнивается соотношение двух медиаторов — 5-ОТ и НА, но на более низком функциональном уровне (в отличие от больных в молодом возрасте, у которых отмечается преобладание активности серотонинергической системы над адренергической — содержание 5-ОТ нормальное, а НА — снижено). В обоих случаях различному уровню 5-ОТ в крови соответствует повышенное выделение 5-ОИУК, что, по-видимому, свидетельствует о разных путях компенсации обмена этого амина, а следовательно, и о разной степени его активности.

Внутримышечная инъекция 50 мг аминазина больным эндогенной депрессией в позднем возрасте вызывает, как и у молодых больных, закономерный и однонаправленный сдвиг всех показателей функционального состояния организма: синхронизацию и замедление корковых биоэлектрических процессов, снижение артериального давления и замедление частоты сердечных сокращений, снижение вегетативного тонуса, некоторое уменьшение содержания НА в крови и экскреции с мочой. У больных с I типом ЭЭГ аминазин вызывает уменьшение аффективного напряжения, общее успокоение, у больных с III типом ЭЭГ наряду с общим успокоением, сонливостью и снижением вегетососудистого тонуса нередко усиливается (на начальном этапе действия аминазина) аффект тоски. Важно подчеркнуть, что количественная характеристика отмеченных показателей функционального состояния организма депрессивных больных после введения аминазина выражена в меньшей степени, чем в молодом возрасте. Особенно это относится к экскреции КА, и прежде всего НА (снижение его уровня в моче незначительно).

Таким образом, у лиц, заболевших в молодом и среднем возрасте и длительно страдающих МДП, в позднем возрасте сохраняется однонаправленный характер функциональных сдвигов на



разных уровнях системы саморегуляции организма. В то же время развивающиеся инволюционные процессы в организме (в частности, в период климакса) и связанные с ними определенные изменения межцентральных взаимоотношений способствуют возникновению ряда адаптационно-приспособительных реакций, которые самым серьезным образом сказываются на патогенезе и клинической картине депрессивных состояний в позднем возрасте. Это прежде всего проявляется в значительном возрастании продолжительности и степени выраженности аффективного напряжения, а также в значительном увеличении количества случаев тревожно-ажитированных форм депрессии, в том числе у больных, страдающих МДП с биполярным типом течения и перенесших в прошлом меланхолические состояния.

Следует полагать, что инволюционные изменения регуляторных процессов в организме особенно отражаются на патогенетических механизмах и клинической картине депрессивного приступа МДП, впервые возникающего у больных в позднем возрасте.

В результате проведенных исследований [177, 34, 179, 188] установлено, что у больных, впервые заболевших МДП в возрасте 45—65 лет, независимо от характера течения (монополярного или биполярного) в подавляющем числе случаев (75 %) наблюдаются разные варианты тревожных состояний с явлениями ажитации. Для указанных состояний наряду с двигательным беспокойством довольно типична направленность аффективности в будущее (витальное переживание тревоги, страха, угрозы существованию больного и его близких). У больных отмечается снижение аналитико-синтетической функции коры больших полушарий и сдвиг в соотношении основных нервных процессов в сторону преобладания торможения во второй сигнальной системе; в первой сигнальной системе, наоборот, усиливается возбудительный процесс. Биоэлектрическая активность головного мозга носит десинхронизированный характер («плоский» тип ЭЭГ).

Параллельно указанным сдвигам в центральной нервной системе на периферии наблюдаются гиперсимпатикотония, значительное повышение артериального давления, тахикардия. Данные реоэнцефалографических исследований указывают на значительное повышение у всех больных тонуса мозговых сосудов и затрудненный венозный отток крови; кровенаполнение полушарий головного мозга повышено. В большинстве случаев после проведения функциональной пробы с нитроглицерином реоэнцефалографические показатели нормализуются, что указывает на отсутствие органических изменений церебральных сосудов.

При изучении обмена КА у больных установлено (табл. 7) значительное повышение содержания НА в крови и моче (на 188 и 148 % соответственно) по сравнению с возрастной нормой (см. табл. 5), коррелирующее со степенью выраженности аффективного напряжения. Причем содержание в крови НА у них почти в 2 раза выше, чем у депрессивных больных молодого возраста. Статистически достоверных различий уровня А в моче и крови



Таблица 7. Сравнительная характеристика обмена биогенных аминов (КА и 5-ОТ) у больных МДП, заболевших в молодом и позднем возрасте, в зависимости от характера депрессии и типа ЭЭГ

Субстрат	Биохимический показатель	Заболевшие в 20—40 лет		Заболевшие в 45—60 лет	
		I тип ЭЭГ	III тип ЭЭГ	I тип ЭЭГ	III тип ЭЭГ
Кровь	А	$0.76 \pm 0.081$	$0.58 \pm 0.031$	$0.82 \pm 0.061$	$0.68 \pm 0.053$
	Н-А	$1.38 \pm 0.14$	$0.50 \pm 0.033$	$2.02 \pm 0.11^*$	$0.36 \pm 0.035$
	5-ОТ	$0.182 \pm 0.011$	$0.108 \pm 0.0052$	$0.168 \pm 0.006$	$0.122 \pm 0.0096$
Моча	А	$8.7 \pm 0.8$	$4.02 \pm 0.55$	$7.56 \pm 1.0$	$3.92 \pm 0.56$
	НА	$67.7 \pm 6.1$	$20.60 \pm 2.9$	$54.60 \pm 4.01$	$16.2 \pm 1.9$
	ДОФА	$90.2 \pm 6.1$	$53.70 \pm 7.7$	$71.10 \pm 6.13$	$64.3 \pm 8.6$
	ДА	$502 \pm 65$	$580 \pm 46$	$530 \pm 40.2$	$220 \pm 30.1^*$
	МН+НМН	$524 \pm 42$	$702 \pm 58.3$	$564 \pm 33$	$663 \pm 55$
	ДОМК	$612 \pm 65$	$725 \pm 60$	$464 \pm 26^*$	$461 \pm 72^*$
	ВМК	$3.03 \pm 0.18$	$3.99 \pm 0.31$	$2.06 \pm 0.14^*$	$2.810 \pm 0.64$
	5-ОИУК	$4.07 \pm 0.62$	$6.45 \pm 0.32$	$4.77 \pm 0.62$	$3.28 \pm 0.58^*$

Примечание. Звездочкой отмечены статистически достоверные сдвиги показателей у больных с одним и тем же синдромом МДП в разном возрасте.

не обнаружено, однако он может повышаться при тяжелых тревожно-ажитированных состояниях. В то же время повышение выделения с мочой НА и прежде всего ДОФА выражено в меньшей степени, чем у больных, заболевших в молодом возрасте (см. табл. 7). Кроме того, количество экскретируемых метаболитов КА (ВМК и ДОМК) значительно снижается, особенно по сравнению с этим показателем у молодых больных (см. табл. 6).

Следовательно, у лиц, впервые заболевших МДП в позднем возрасте, высокая активность симпатико-адреналовой системы обеспечивается значительной интенсификацией процессов синтеза КА. Торможение же их обменного превращения может способствовать накоплению активных форм гормонов и медиаторов в крови. По-видимому, именно повышенное содержание в крови активных форм гормонов и медиаторов является одним из существенных факторов, поддерживающих высокое аффективное напряжение с явлениями ажитации в позднем возрасте. Способствует развитию высокого аффективного напряжения и повышенная концентрация в крови 5-ОТ (см. табл. 7). У молодых больных данный показатель снижен (см. табл. 3 и 5).

У группы больных (25 % всех случаев) с разным сочетанием витального чувства тревоги и тоски, при отсутствии или слабо выраженном аффективном напряжении, т. е. с тревожно-меланхолическим и особенно с меланхолическим синдромом и значительной психомоторной заторможенностью, сдвиги церебральных и соматических регуляторных процессов, как и при тревожной депрессии, носят однонаправленный характер. У таких больных отмечается сдвиг в сторону процесса торможения в обеих сигнальных системах, резкое снижение функциональной подвижности, син-



хронизированный и гиперсинхронизированный характер ЭЭГ (III тип), выраженное снижение тонуса симпатической нервной системы, артериального давления и частоты сердечных сокращений.

При изучении обмена КА обнаруживается значительное (на 46 % по сравнению с возрастной нормой) снижение в крови содержания НА. Выделение с мочой НА и ДОФА находится в пределах нормы (табл. 5 и 7). В то же время резко снижается экскреция ДА (почти в 3 раза), а у некоторых больных и экскреция А, ДОМК и ВМК, что, вероятно, указывает на угнетение обмена КА в целом. У части больных с относительно небольшой глубиной депрессии и разным сочетанием витального чувства тревоги и тоски (тревожная тоска) уменьшение экскреции метаболитов МН+НМН, ДОМК и ВМК менее выражено. Снижение уровня НА в моче и крови в этих случаях характеризует угнетение процессов синтеза КА (связанное, по-видимому, с низким уровнем экскретируемого ДА). Следовательно, сниженный уровень НА в моче и крови у лиц, заболевших в позднем возрасте, в большей мере отражает угнетение процессов синтеза КА, чем у лиц с меланхолическим синдромом, заболевших в молодом возрасте, у которых уменьшение концентрации НА может быть обусловлено как торможением его синтеза, так и активацией процессов катаболизма. У лиц пожилого возраста отмечается сдвиг в сторону снижения содержания 5-ОТ в крови, т. е. как и у больных, заболевших в молодом возрасте, выравнивание соотношения активности адренергической и серотонинергической систем происходит на более низком функциональном уровне.

Инъекция аминазина (50 мг внутримышечно) вызывает у всех больных, заболевших МДП в позднем возрасте, независимо от исходного характера биоэлектрической активности головного мозга, замедление корковых процессов, возникновение или значительное усиление  $\alpha$ -ритма, появление диффузных медленных колебаний. У больных при этом наблюдалось общее успокоение, иногда легкая сонливость. В это же время лишь у некоторых испытуемых под влиянием аминазина происходило снижение вегетативного и сосудистого тонуса. У большинства из них, особенно на начальных этапах действия аминазина, регистрировалось (обычно слабо выраженное) парадоксальное повышение артериального давления (на 5—10 мм рт. ст.) либо учащение пульса (на 10—15 уд/мин).

Таким образом, установленная нами общая тенденция к однонаправленным функциональным сдвигам на разных уровнях системы саморегуляции организма больных МДП в молодом и среднем возрасте прослеживается и у лиц, заболевших психозом в позднем возрасте. Чем значительнее аффективное напряжение у депрессивных больных, независимо от типа течения психоза (монополярного или биполярного), тем больше выражены симпатикотоническая направленность висцеровеgetативных сдвигов, интенсификация обмена КА, процесс десинхронизации биопотенциалов мозга и, наоборот, чем меньше у больных аффективное



напряжение, тем значительнее одновременное снижение тонуса симпатической нервной системы и сильнее парасимпатикотонический сдвиг висцероэндокринных процессов, угнетение синтеза КА, синхронизация биотоков мозга.

В то же время возрастные особенности нейрогуморальной регуляции стареющего организма существенно сказываются на патогенетических механизмах МДП в позднем возрасте. В частности, речь идет об определенной диссоциации нервных и гуморальных (в том числе эндокринных) влияний на периферии в связи с гетерохронным характером инволюционных процессов в организме. Одни системы изменяются быстрее, другие — медленнее. Нервные и гуморальные механизмы регуляции непрерывно связаны друг с другом. Однако в связи с эволюцией изменяется взаимоотношение отдельных звеньев этой единой системы регуляции.

Наблюдаются существенные сдвиги межцентральных отношений в головном мозге, особенно в лимбико-гипоталамо-ретикулярном комплексе, играющем решающую роль в поддержании постоянства внутренней среды организма; снижается роль нервных и увеличивается значение гуморальных влияний, к которым в значительной степени повышается чувствительность гипоталамических структур; изменяется функциональное соотношение центральных и периферических звеньев симпатико-адреналовой системы (усиливается значение гормонального звена по сравнению с медиаторным); повышается участие серотонинергической системы в мобилизации аффективного напряжения. Эти и другие изменения инволюционного характера приводят к увеличению заболеваемости аффективными психозами в позднем периоде, значительному преобладанию числа больных с анксиозной симптоматикой, явлениями ажитации и гиперсимпатикотонией на периферии, особенно у лиц, заболевших МДП в возрасте 45—60 лет. Причем симпатикотоническая направленность висцеральных и сосудистых сдвигов у больных в позднем возрасте выражена сильнее, чем в молодом. Нередко наблюдаются также парадоксальные реакции сосудистой системы при аминазиновой пробе, что нетипично для молодого возраста. У пожилых больных отмечается большее замедление функциональной подвижности основных нервных процессов и более значительные РЭГ-изменения.

### ИНВОЛЮЦИОННАЯ ДЕПРЕССИЯ

Согласно данным наших комплексных исследований [190, 192, 189], пресенильная депрессия (инволюционная меланхолия) существенно отличается от депрессии в рамках МДП.

Прежде всего обращает внимание резкая разнонаправленность показателей функционального состояния разных регуляторных систем организма при двух основных синдромах (тревожно-меланхолическом и тревожно-ажитированном) пресенильной депрессии. Корреляция между типом биоэлектрической активности головного мозга, церебральным и периферическим сосудистым тону-







Таблица 8. Сравнительная характеристика обмена биогенных аминов (КА и 5-ОТ) у больных МДП (заболевших в позднем возрасте) и пресенильной депрессией

Субстрат	Биохимический показатель	Здоровые испытуемые 45—60 лет	Депрессивная фаза МДП		Пресенильная депрессия	
			Тревожно-ажитированный синдром	Тревожно-меланхолический синдром	Тревожно-ажитированный синдром	Тревожно-меланхолический синдром
Кровь	А	$0,70 \pm 0,052$	$0,82 \pm 0,061$	$0,78 \pm 0,041$	$1,03 \pm 0,053^*$	$0,67 \pm 0,072$
	НА	$0,80 \pm 0,075$	$2,02 \pm 0,11$	$0,66 \pm 0,32$	$0,9 \pm 0,10^*$	$0,51 \pm 0,04^*$
	5-ОТ	$0,148 \pm 0,0035$	$0,168 \pm 0,06$	$0,134 \pm 0,020$	$0,178 \pm 0,042$	$0,199 \pm 0,008^*$
Моча	А	$6,09 \pm 0,70$	$7,56 \pm 1,0$	$5,82 \pm 0,69$	$6,13 \pm 1,1$	$5,10 \pm 0,72$
	НА	$20,20 \pm 1,2$	$54,60 \pm 4,01$	$34,7 \pm 2,71$	$52,4 \pm 4,37$	$14,40 \pm 1,9^*$
	ДОФА	$65,80 \pm 6,1$	$71,10 \pm 6,13$	$68,1 \pm 5,2$	$109,9 \pm 9,0^*$	$76,70 \pm 5,7$
	ДА	$616 \pm 62,5$	$530 \pm 40,2$	$380 \pm 48,0$	$501 \pm 70,5$	$426 \pm 74$
	МН+НМН	$566 \pm 20,2$	$564 \pm 33,0$	$598 \pm 62$	$537 \pm 40,0$	$590 \pm 66$
	ДОМК	$712 \pm 23$	$464 \pm 26,0$	$467 \pm 37$	$682 \pm 35,0^*$	$798 \pm 23^*$
	ВМК	$4,05 \pm 0,23$	$2,06 \pm 0,14$	$2,50 \pm 0,32$	$3,97 \pm 0,53^*$	$4,22 \pm 0,26^*$
	5-ОИУК	$4,21 \pm 0,60$	$4,77 \pm 0,62$	$3,98 \pm 0,71$	$6,66 \pm 0,87$	$4,21 \pm 0,55$

Примечание. Звездочкой отмечены статистически достоверные сдвиги показателей у больных с одним и тем же синдромом МДП и пресенильной депрессии.



альные колебания (у значительного большинства больных его уровень в моче низкий). Уменьшение содержания НА у лиц этой группы может быть следствием как пониженного его образования, так и повышенного распада. Довольно характерным для пресенильной депрессии в отличие МДП является также более выраженное при тревожно-меланхолическом синдроме снижение содержания в крови и моче НА ( $p < 0,05$ ), а также продуктов обмена — ДОМК и ВМК (см. табл. 8).

У большинства больных пресенильной депрессией независимо от степени выраженности аффективного напряжения и явлений ажитации уровень 5-ОТ в крови выше, чем у больных МДП с таким же синдромом. Повышение концентрации 5-ОТ в крови стимулирует, как отмечалось выше, образование кортиколиберина в гипоталамусе, выход АКТГ из гипофиза и вызывает в конечном итоге значительную активацию кортикальной функции надпочечников, что, в свою очередь, способствует усилению аффективного напряжения у больных.

Таким образом, функциональные сдвиги и регуляторные взаимоотношения при пресенильной депрессии во многом отличаются от регистрируемых у больных МДП в позднем возрасте. Наиболее типичной для пресенильной депрессии следует признать разнонаправленность функциональных изменений в организме, нередко мало коррелирующих с субъективно переживаемыми больными аффектами страха, тревоги. В то же время довольно характерным для указанных больных является преимущественно синхронизированный и гиперсинхронизированный тип ЭЭГ, повышение тонуса симпатической нервной системы, чему соответствует повышение содержания в крови А, а также 5-ОТ. Что касается НА, то у большинства больных пресенильной депрессией, несмотря на выраженные анксиозные явления в клинической картине, его содержание в крови и моче значительно снижается. Лишь при состояниях резкой ажитации уровень НА в крови повышается в пределы возрастной нормы, а выделение его с мочой возрастает.

Представленные данные исследований позволяют высказать предположение, что в патогенезе пресенильной депрессии основную роль играют не адренергические, а серотонинергические и холинергические механизмы. Независимо от клинического синдрома депрессии у больных весьма типичным является стойкое, хотя и не столь выраженное, как при МДП, повышение тонуса симпатической нервной системы, регуляция которого, как известно, осуществляется главным образом холинергическими элементами кортико-медиальной группы ядер амигдалы и лишь во вторую очередь — адренергическими структурами [9, 127, 8, 78 и др.], которые обычно подключаются лишь при развитии высокого аффективного напряжения. В симпатико-адреналовой системе происходит перераспределение функциональной активности нейромедиаторного и гормонального звеньев — преимущественно в сторону преобладания последнего. При этом следует учитывать, что повышение адреномедуллярной функции может осуществлять-



ся и через холинергические симпатические постганглионарные волокна, идущие к мозговому слою надпочечников. Кроме того, на снижение активности центральных норадренергических структур (в основном мезодиэнцефальной ретикулярной формации) при пресенильной депрессии указывает и синхронизированный характер биоэлектрической активности мозга (III тип ЭЭГ), наблюдаемый у большинства больных. Синхронизирующие влияния на кору головного мозга оказывают нейроны средних отделов гипоталамуса, мезэнцефальной ретикулярной формации, лимбических образований (гиппокампа, базолатеральной части амигдалы) и других структур, имеющих преимущество серотонинергическую, а также холинергическую природу.

О важной роли серотонинергической системы в патогенетических механизмах пресенильной депрессии свидетельствует значительное повышение у больных содержания 5-ОТ в крови. Стимулируя базальную секрецию АКТГ, серотонинергические и холинергические механизмы способствуют выбросу в кровь кортикостероидов, а также ГР, что, в свою очередь, повышает активность КА, особенно А. По-видимому, эти и другие патогенетические механизмы и определяют состояние высокого аффективного напряжения с выраженными анксиозными явлениями, которое наблюдается у больных с пресенильной депрессией.

### АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ ДЕПРЕССИЯ

МДП в позднем возрасте, особенно в период первого депрессивного приступа, в ряде случаев приходится дифференцировать с депрессивными состояниями, возникающими при атеросклерозе головного мозга.

Атеросклеротическая депрессия, как известно (см. главу 1), протекает чаще всего в форме тревожно-депрессивного и реже депрессивно-ипохондрического или астено-депрессивного синдромов. Для атеросклероза мозга характерны связанные с патогенезом заболевания довольно значительные колебания глубины депрессии и «мерцание» всей церебрально-неврологической симптоматики, зависящей от психогенно-ситуационных влияний и нарушений циркуляции крови в мозге, а также нарастающее интеллектуально-мнестическое снижение.

У больных снижается подвижность основных нервных процессов ( $1,16 \pm 0,18$  с;  $p < 0,001$ ) и работоспособность коры мозга ( $10,2 \pm 1,15$  % ошибок при возрастной норме  $6,36 \pm 0,68$  %). На ЭЭГ регистрируется замедление  $\alpha$ -ритма на фоне диффузной низкоамплитудной медленной активности. У некоторых больных отмечается дезорганизация  $\alpha$ -активности и появление локализованных в разных отделах мозга (чаще в височных областях) беспорядочно протекающих  $\theta$ - и  $\delta$ -волн, отдельных острых колебаний. Наблюдается (по данным РЭГ) затрудненный венозный отток и повышенный тонус мозговых сосудов. При нитроглицериновой пробе РЭГ у подавляющего большинства больных не нормали-



Таблица 9. Характеристика обмена биогенных аминов (КА и 5-ОТ) у больных атеросклеротической депрессией с тревожно-депрессивным синдромом

Субстрат	Биохимический показатель	Здоровые испытуемые (45—60 лет)	Атеросклеротическая депрессия
Кровь	А	$0,70 \pm 0,052$	$0,62 \pm 0,06$
	НА	$0,80 \pm 0,075$	$0,75 \pm 0,082$
	5-ОТ	$0,148 \pm 0,0035$	$0,188 \pm 0,0051^*$
Моча	А	$6,09 \pm 0,70$	$5,07 \pm 0,73$
	НА	$20,20 \pm 1,2$	$24,10 \pm 0,31$
	ДОФА	$65,80 \pm 6,1$	$59,60 \pm 6,27$
	ДА	$616 \pm 62,5$	$342 \pm 41^*$
	МН+НМН	$566 \pm 20,2$	$520 \pm 44$
	ДОМК	$712 \pm 23$	$705 \pm 55$
	ВМК	$4,05 \pm 0,23$	$2,90 \pm 0,24^*$
	5-ОИУК	$4,21 \pm 0,60$	$6,92 \pm 0,42^*$

Примечание. Звездочкой отмечены статистически достоверные сдвиги показателей по сравнению с возрастной нормой.

зуется, что указывает на наличие органических (атеросклеротических) изменений церебральных сосудов. Корреляции между степенью аффективного напряжения у больных и тонусом вегетативной нервной системы не отмечается. Как у разных лиц с одинаковым психопатологическим синдромом, так и у одного и того же больного, по-видимому, в связи с колебаниями глубины депрессии, могут наблюдаться явления и симпатикотонии, и парасимпатикотонии. Максимальное артериальное давление составляет  $142,7 \pm 6,27$  мм рт. ст., минимальное —  $83,5 \pm 3,89$  мм рт. ст.

При исследовании обмена КА установлено, что у больных атеросклеротической депрессией свойственная МДП корреляция между выраженностью аффективного напряжения и содержанием в крови и моче КА отсутствует. Независимо от клинической формы депрессии, в частности от наличия анксиозных проявлений, экскреция А и НА не отличается от возрастной нормы (см. табл. 5 и 9). Мало изменяется выделение ДОФА, МН+НМН, ДОМК. Снижается экскреция ДА и ВМК (табл. 9). Содержание А в крови статистически достоверно не отличается от возрастной нормы. Однако наблюдается значительное колебание его уровня у отдельных больных, коррелирующие с повышением тонуса симпатической нервной системы.

Повышение аффективного напряжения с явлениями тревоги и страха сопровождается значительным увеличением содержания в крови 5-ОТ и экскреции его метаболита 5-ОИУК с мочой.

Следовательно, при атеросклеротической депрессии диссоциация показателей функционального состояния разных звеньев системы нейрогуморальной регуляции и церебральных сдвигов, возникающая в связи с атеросклеротическим процессом в организме, выражена еще в большей степени, чем при пресенильной депрес-



сии (инволюционной меланхолии). Аффективное напряжение, по-видимому, поддерживается в основном за счет серотонинергической системы, адренергические и холинергические механизмы подключаются лишь при большой его выраженности [190, 192].

Таким образом, представленные в этом разделе данные комплексных исследований показывают, что в позднем возрасте в результате инволюционных процессов в организме, перестройки церебральных интегративных механизмов и возрастных компенсаторно-адаптационных сдвигов происходит повышение активности периферических звеньев симпатико-адреналовой системы, в большей или меньшей степени снижение активности центральной адренергической медиации. В то же время мобилизуются серотонинергические и холинергические механизмы. Указанные изменения, очевидно, приспособительного характера существенным образом отражаются на патогенезе и клинической картине депрессивных состояний, а также на модальности субъективно переживаемых отрицательных аффектов больными в позднем возрасте, а также проявляются в значительном увеличении числа больных с анксиозными явлениями и продолжительности депрессии, независимо от ее генеза.

В результате наших исследований установлены особенности церебрально-соматических и обменных сдвигов у больных при пресенильной депрессии, которые значительно отличаются от наблюдаемых при МДП, что свидетельствует, по нашему мнению, о разных патогенетических механизмах этих двух заболеваний и о нозологической самостоятельности пресенильной (инволюционной) депрессии.

При атеросклеротической депрессии в еще большей степени, чем при пресенильной, выражена разнонаправленность показателей функционального состояния разных звеньев системы саморегуляции организма и церебральных сдвигов, отражающих текущий атеросклеротический процесс и мало коррелирующих со степенью аффективного напряжения. В ряде случаев некоторые из отмеченных показателей остаются в пределах возрастной нормы. Возможно, такой характер регуляторных процессов при данном виде аффективной патологии обусловлен, с одной стороны, включением определенных адаптационно-компенсаторных механизмов, а с другой — специфической особенностью атеросклеротического процесса в центральной нервной системе, ведущего к постоянным колебаниям психопатологической и соматоневрологической симптоматики.



## РОЛЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ВИСЦЕРОВЕГЕТАТИВНЫХ И ГУМОРАЛЬНЫХ СДВИГОВ В МЕХАНИЗМАХ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Весь представленный выше материал наших исследований, а также ссылки на данные литературы свидетельствуют о том, что при депрессивных состояниях происходят весьма серьезные изменения в разных функциональных системах организма, отражающие переход его на новый уровень гомеостаза. При этом наблюдаются выраженные сдвиги вегетативной направленности висцероэндокринных и обменных процессов, в частности изменения функциональной активности в адреномедуллярной, адренокортикальной, питуитриотиреоидальной, питуитринонадной, инсулиновой и глюкогоновой системах, а также углеводного, фосфорного, белкового, жирового, минерального и газового обмена. В крови появляются в значительном количестве медиаторы и биологически активные вещества — НА, 5-ОТ, ДА, гистамин, АХ, ГАМК, кинины, простагландины, субстанция Р, олигопептиды и др. Эти и другие циркулирующие в крови физиологически активные вещества, гормоны, медиаторы, метаболиты, ферментные комплексы являются звеньями разнообразных и многочисленных регуляторных механизмов, обеспечивающих контроль сложнейшей функциональной деятельности организма на всех уровнях его интеграции.

Если исходить из представлений о системной организации эмоций на уровне не только головного мозга, но и всего организма, следует полагать, что указанные сдвиги на периферии должны по принципу обратных связей существенным образом сказываться на центральных механизмах эмоционального состояния. Речь идет прежде всего о влиянии на функциональное состояние центральной нервной системы изменений интероцептивной и проприоцептивной обратной афферентации. Кроме того, сдвиги в обмене веществ и выброс в кровь гормональных агентов могут гуморальным путем прямо воздействовать как на нервные центры, так и на периферические рабочие органы.

Комплексными исследованиями депрессивных больных было показано, что резкое изменение вегетативной направленности соматических процессов в конце ремиссии вызывает появление аффективных расстройств на высоте симпатикотонического синдрома. Были также представлены данные, свидетельствующие



о том, что возрастные сдвиги в гомеостазе больных способствуют появлению аффективных психозов в позднем возрасте и самым серьезным образом сказываются на модальности, частоте и длительности депрессивных состояний. Наконец, результаты исследований с введением ряда гормональных и фармакологических препаратов, а также биологически активных веществ указывают, что при адаптогенном воздействии на регуляторные процессы в организме больных развиваются нормотимические эффекты.

Все эти факты свидетельствуют о важной роли сдвигов в системе саморегуляции организма в возникновении эмоциональных реакций. Следует полагать, что поступающая в центральную нервную систему информация об изменениях в соматической сфере организма вызывает определенные функциональные изменения прежде всего в структурах лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса и новой коры, т. е. центральных аппаратов, ведающих всем внутренним «хозяйством» организма, а также осуществляющих анализ и синтез поступающей в мозг информации. Таким образом, функциональные изменения в отдельных мозговых структурах и межцентральные сдвиги в системе лимбических, гипоталамических и ретикулярных образований в связи с поступающим в мозг мощным потоком аффективных импульсов и гуморальных агентов от функционально измененных органов и систем организма и осознание этих функциональных изменений на уровне коры больших полушарий и определяет, по-видимому, возникновение субъективно переживаемых отрицательных аффектов тревоги, страха, ужаса, тоски и т. п.

Для проверки этого положения в нашей лаборатории О. П. Угаровой были проведены несколько серий экспериментов на животных. Основной целью исследований являлось изучение влияния периферических гуморальных сдвигов, возникающих при депрессиях и эмоциональном стрессе, на функциональное состояние центральной нервной системы, в частности на систему мозговых структур, интегрирующих эмоции.

Методическим подходом, который был использован в экспериментах, являлось введение сыворотки крови депрессивных больных и стрессированных крыс интактным животным. Предполагалось, что комплекс гуморальных веществ (гормонов, медиаторов, метаболитов и др.), который выбрасывается в кровь больных и белых крыс в результате изменений в системе саморегуляции организма при отрицательных эмоциональных состояниях, должен при введении интактным животным оказать влияние на функциональное состояние центральной нервной системы и их эмоциональный тонус. Указанный методический подход позволяет максимально приблизиться к реальным условиям, возникающим в организме при отрицательных эмоциональных состояниях, и по возможности четко дифференцировать истинное физиологическое значение гуморальных агентов в их сложном взаимодействии при регуляции функций от так называемых фармакологических эффектов гормонов, медиаторов, биологически активных



веществ, наблюдаемых после их инъекций в чрезмерно больших дозах.

В экспериментах на животных применялись сыворотки крови больных МДП с крайними вариантами тревожно-ажитированного и меланхолического синдромов, а также крыс, находящихся в условиях стресса (две модели). Одна модель создавалась у животных воздействием звукового раздражителя (электрического звонка) — 80 дБ, 30 с, вторая — погружением их с грузом, равным 20 % массы тела, в сосуд с водой на 5 мин. Сыворотку вводили в брюшную полость в объеме 0,5 мл на 100 г массы тела, забор крови и тканей мозга осуществлялся через 30 мин после введения сыворотки. В контрольных исследованиях животным вводили сыворотку крови здоровых людей и интактных крыс.

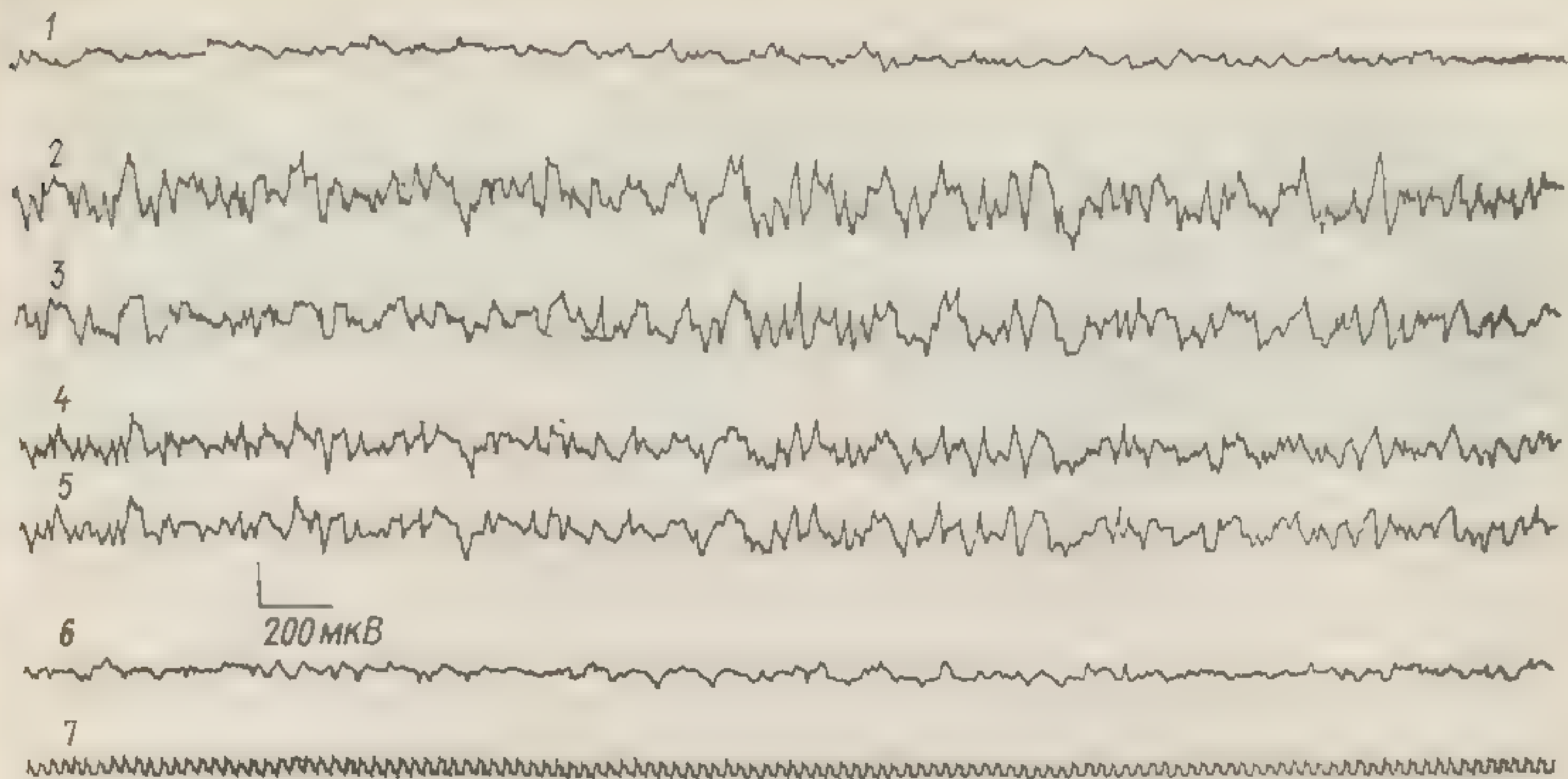
В первой серии опытов изучали влияние сыворотки крови депрессивных больных на биоэлектрическую активность мозга интактных животных. В контрольных опытах введение крысам 0,5 мл/100 г массы тела физиологического раствора, или сыворотки крови здоровых доноров существенных изменений биоэлектрической активности мозга не вызывало.

Инъекция сыворотки крови депрессивных больных с аффектом тоски и явлениями глубокой психомоторной заторможенности уже через 25—30 мин вызывает в мозге животного, как следует из представленных данных одного из опытов (рис. 7), явления синхронизации и гиперсинхронизации биотоков. В дорсальном гиппокампе при этом регистрируется почти непрерывный  $\theta$ -ритм частотой 6 кол/с и амплитудой около 200 мкВ. В амигдале (латеральном ядре) вспышки волн частотой 5 в 1 с перемежаются с короткими группами  $\beta$ -колебаний и отдельных острых волн на фоне диффузной низкоамплитудной медленной активности. Отдельные острые волны и  $\theta$ -вспышки появляются также в хвостатом ядре. В новой коре регистрируется беспорядочная низкоамплитудная медленная активность, временами протекающая в виде групп синхронизированных  $\theta$ -колебаний частотой 5 в 1 с. К 35—40-й минуте после введения сыворотки крови депрессивной больной  $\theta$ -активность в гиппокампе крысы приобретает гиперсинхронизированный характер: отмечается непрерывный ритм 5 кол/с амплитудой 500 мкВ. В других мозговых структурах по-прежнему регистрируются группы  $\theta$ -волн, но значительно меньшей амплитуды, чем в гиппокампе, не выше 200—250 мкВ. Одновременно замедляется частота сердечных сокращений (по данным ЭКГ, II отведение). К 50—60-й минуте биоэлектрическая активность в мозге крысы постепенно приобретает исходный характер.

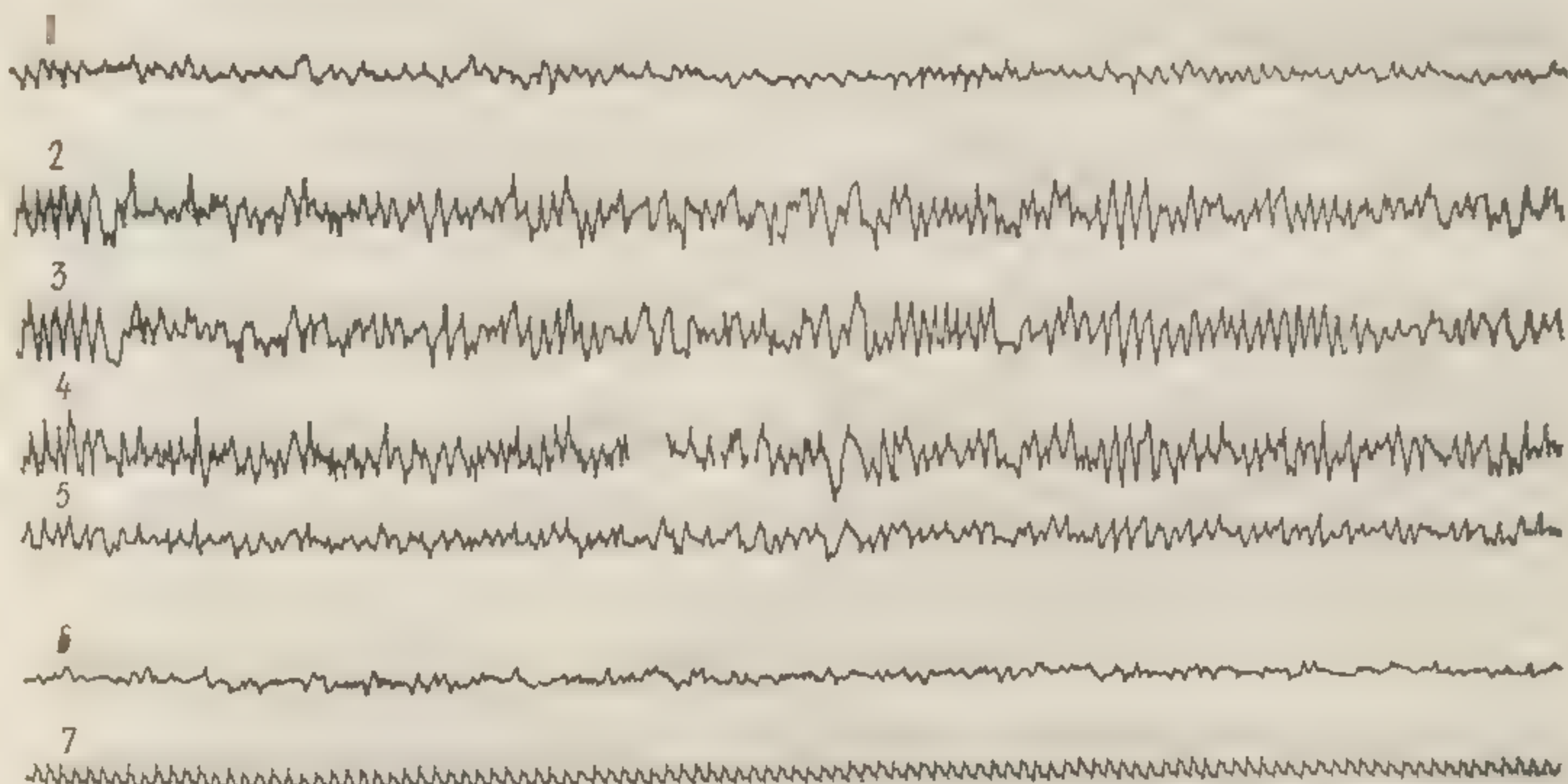
Рис. 7. Влияние сыворотки крови больной МДП с меланхолическим синдромом на биоэлектрическую активность мозга белой крысы.

Отведения: 1 — моторная область новой коры, 2 — хвостатое ядро, 3 — дорсальный гиппокамп, 4 — латеральное ядро амигдалы, 5 — заднее гипоталамическое ядро, 6 — ретикулярное ядро покрышки мозга, 7 — ЭКГ (II отведение); а — исходный фон; б — на 15-й минуте после внутрибрюшинной инъекции сыворотки крови депрессивной больной в дозе 0,5 мл/100 г массы тела животного; в — 25 мин; г — 35 мин; д — 45 мин; е — 60 мин.

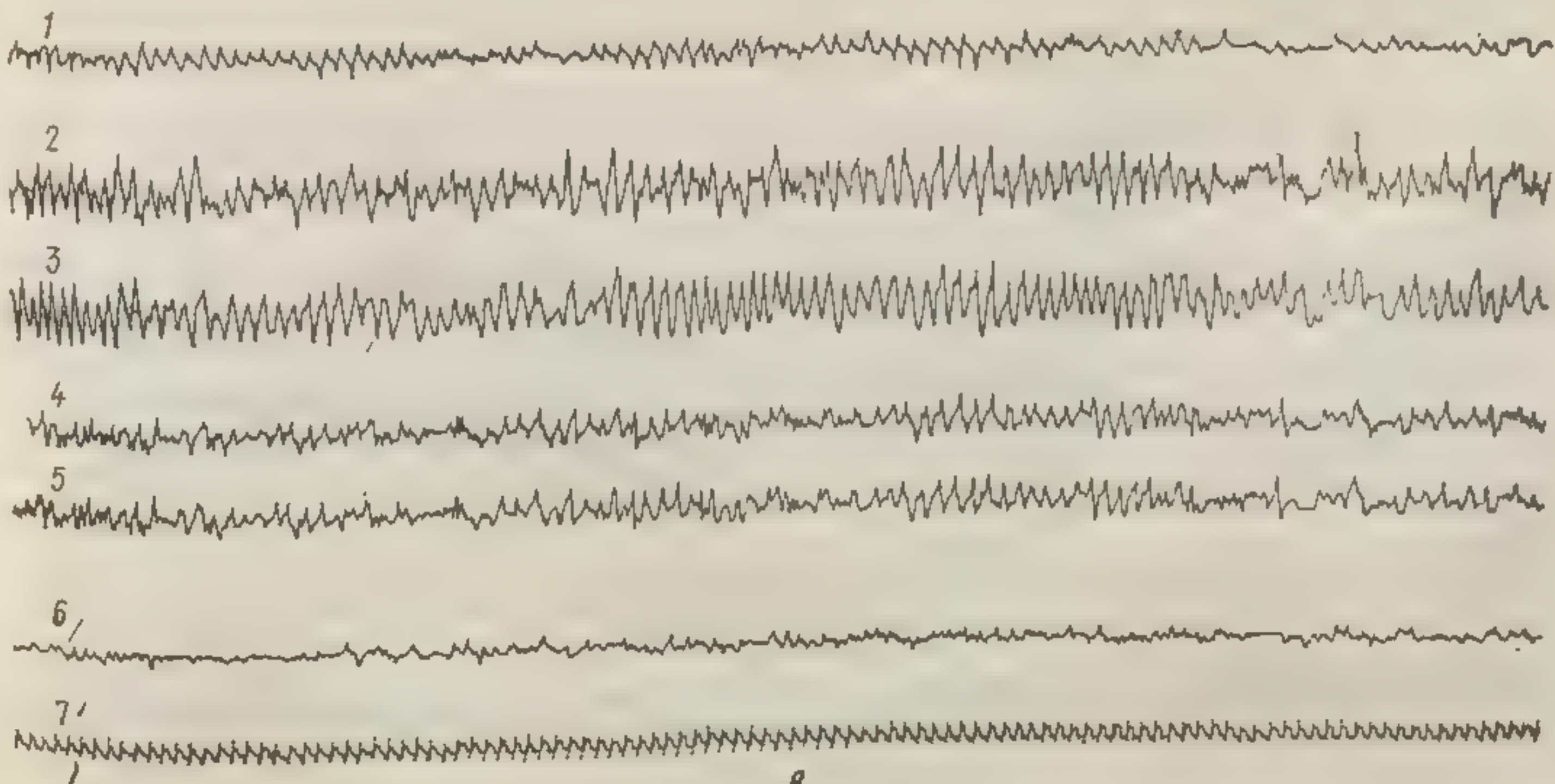




a

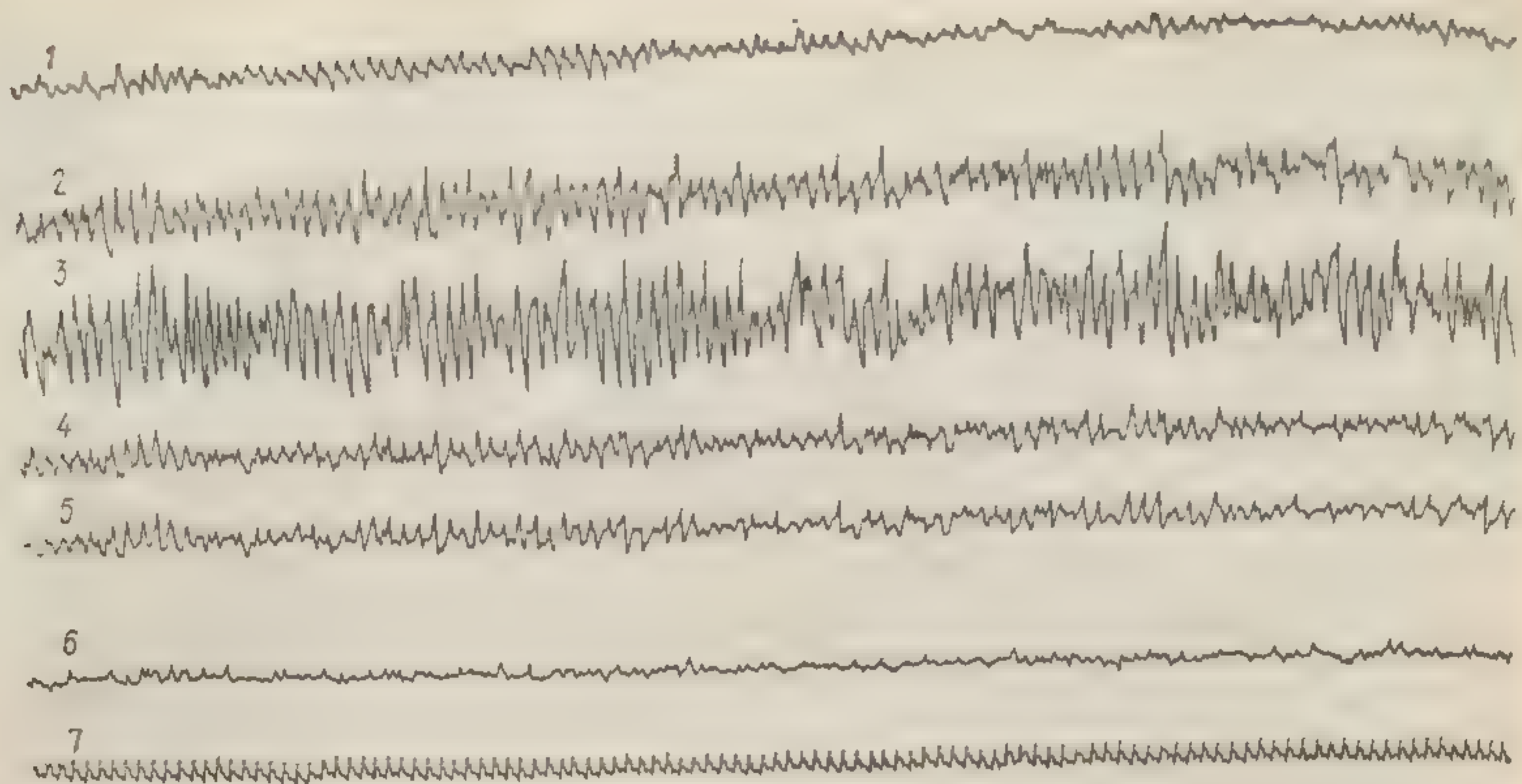


б

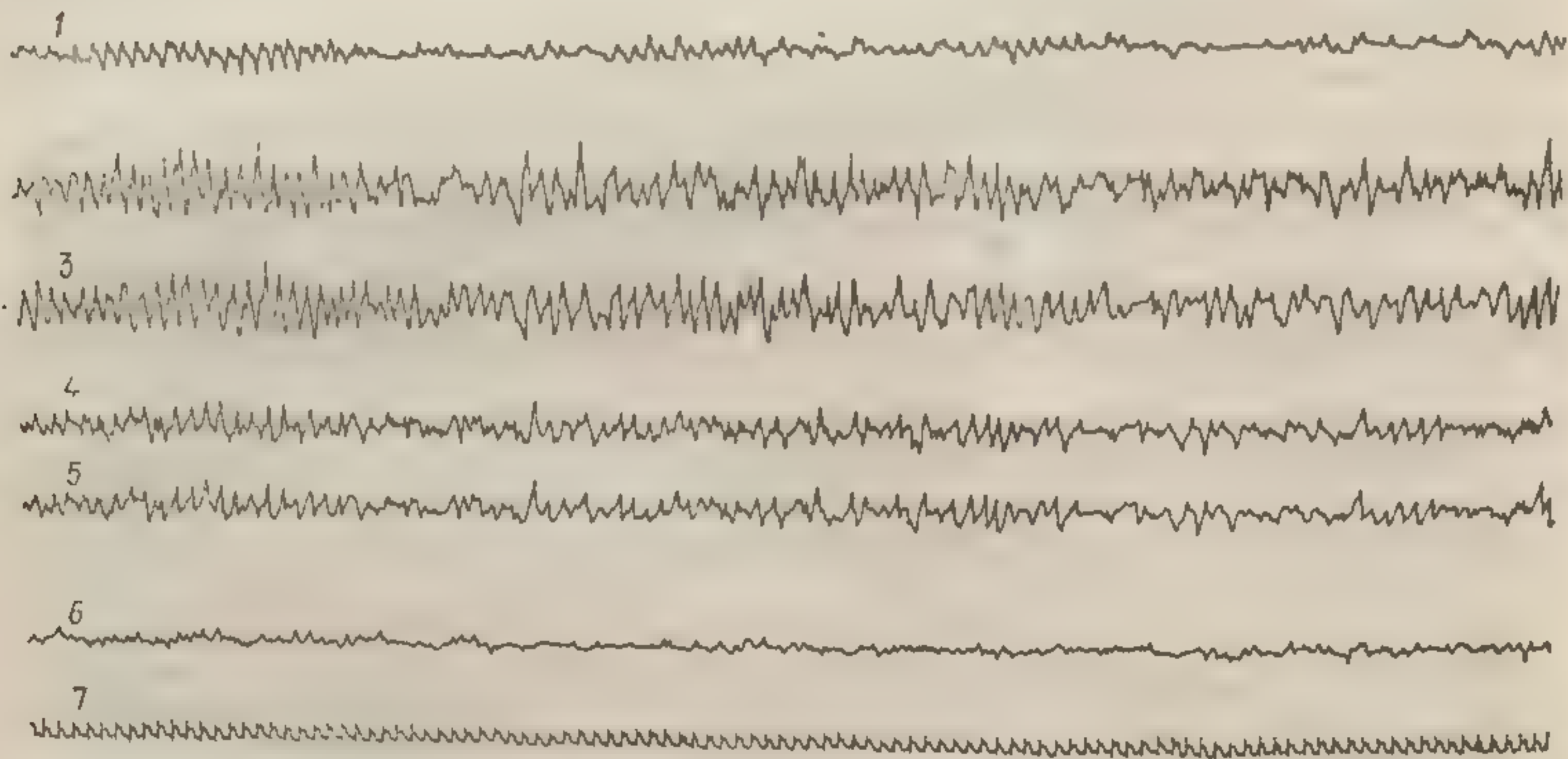


в

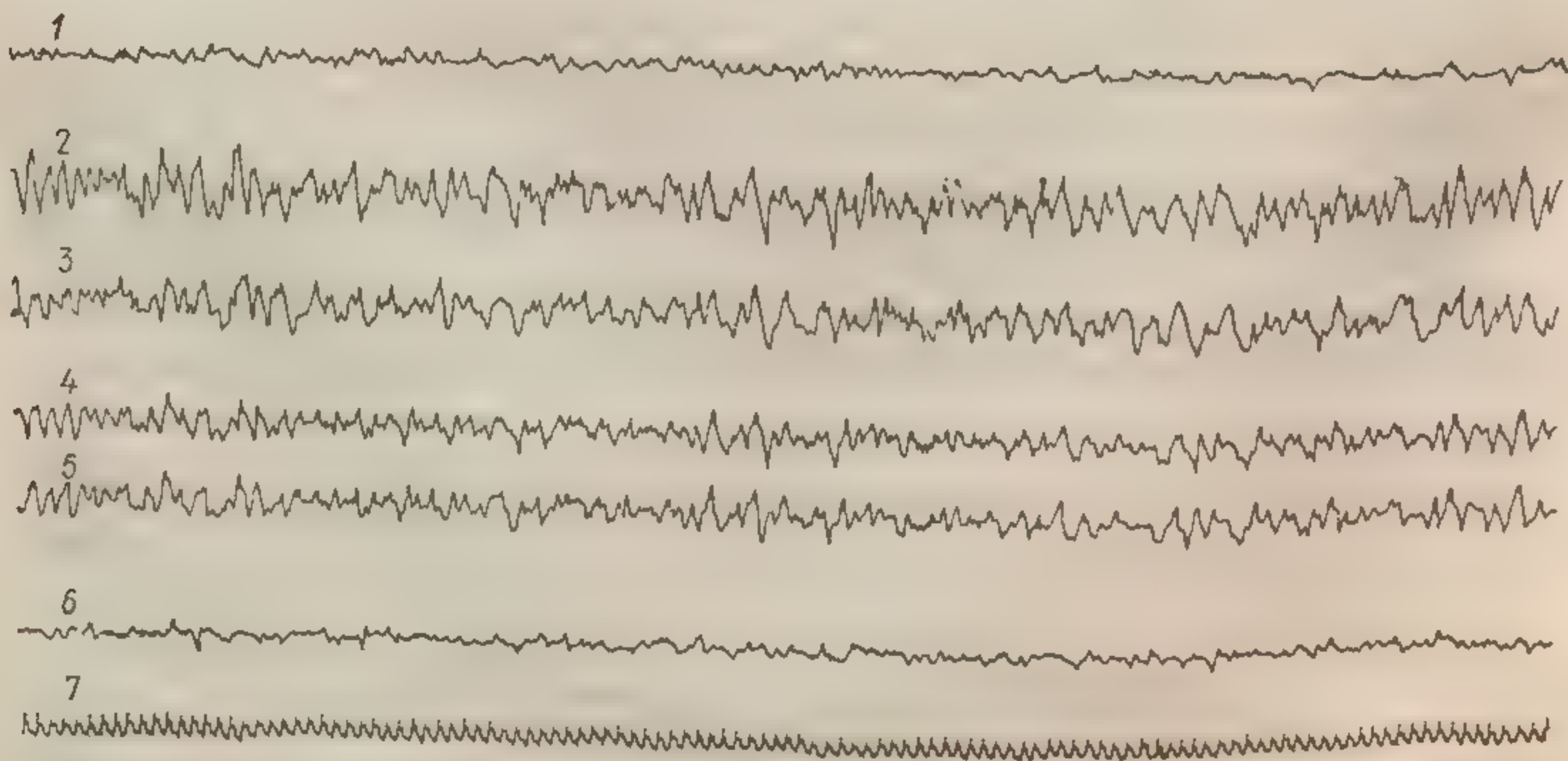




2



d



e

Введение смз  
животному вызы  
хорошо выражен  
кампе; на 20—2  
продолжительнос  
мозга — амигдал  
формации, новой  
крови крыс, нах  
вызывает у них э  
(см. табл. 2), е  
ной активности в  
цефальной ретин  
турах, хвостом  
Таким образо  
стрессированным  
вает существен  
ральная нервн  
рованием или  
ских процессов  
в структурах л  
видимому, указ  
ленным образо  
ний, так как  
комплекса не т  
тарными аппа  
осуществляют



Иной характер имеют сдвиги биоэлектрических процессов в отдельных мозговых образованиях при введении животному сыворотки крови депрессивной больной с выраженным чувством тревоги и страха, явлениями двигательной ажитации. Как следует из характера кривой ЭЭГ одного из таких опытов (рис. 8), уже через 20 мин после инъекции сыворотки во всех исследованных структурах мозга крысы развивается процесс десинхронизации биотоков. Наиболее выражен он в мезэнцефальной ретикулярной формации и миндалевидном теле. Через 30—40 мин десинхронизированная активность развивается в гиппокампе, хвостатом ядре и новой коре. Одновременно происходит учащение сердечных сокращений. К 60—70-й минуте биоэлектрическая активность мозга принимает исходный характер.

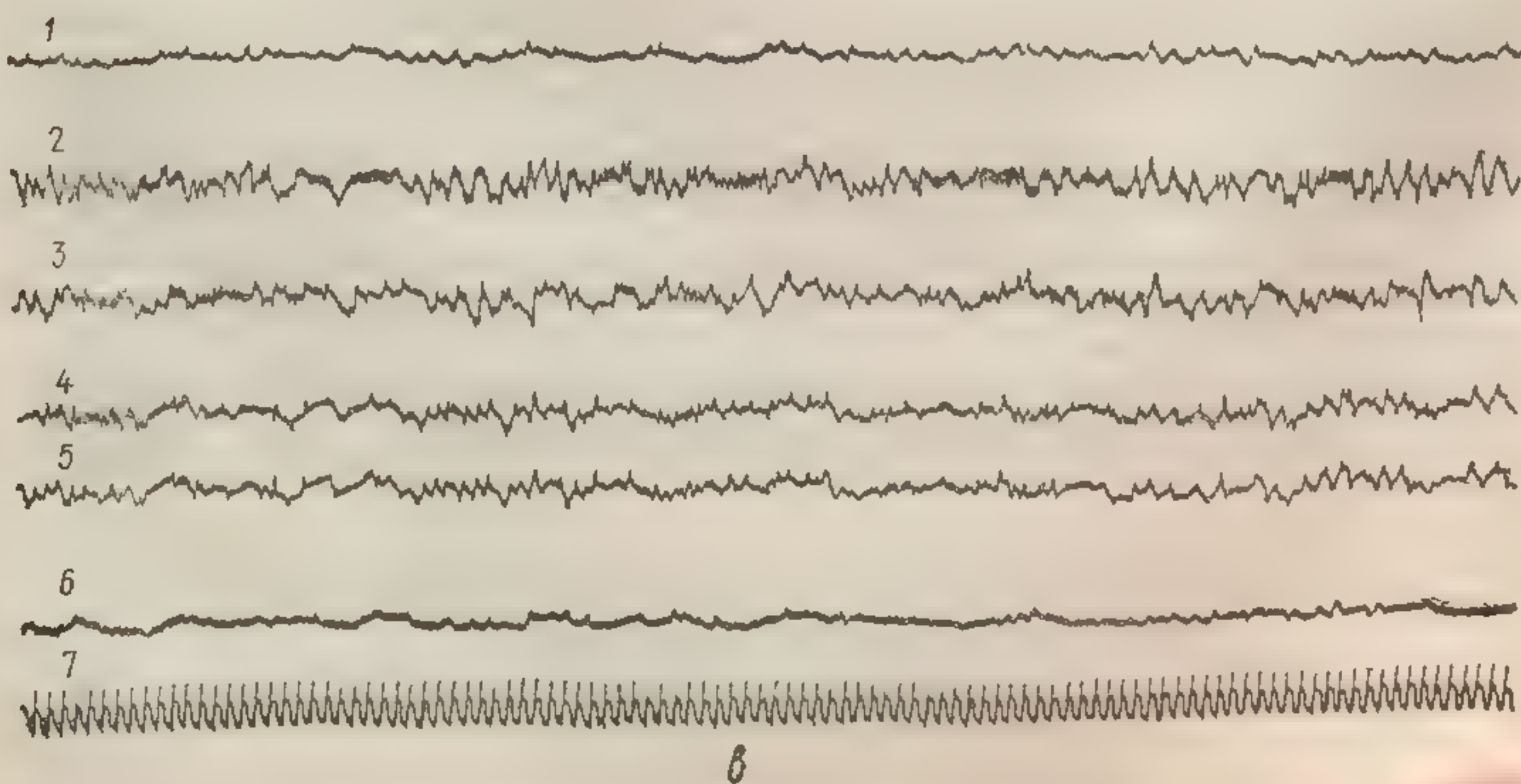
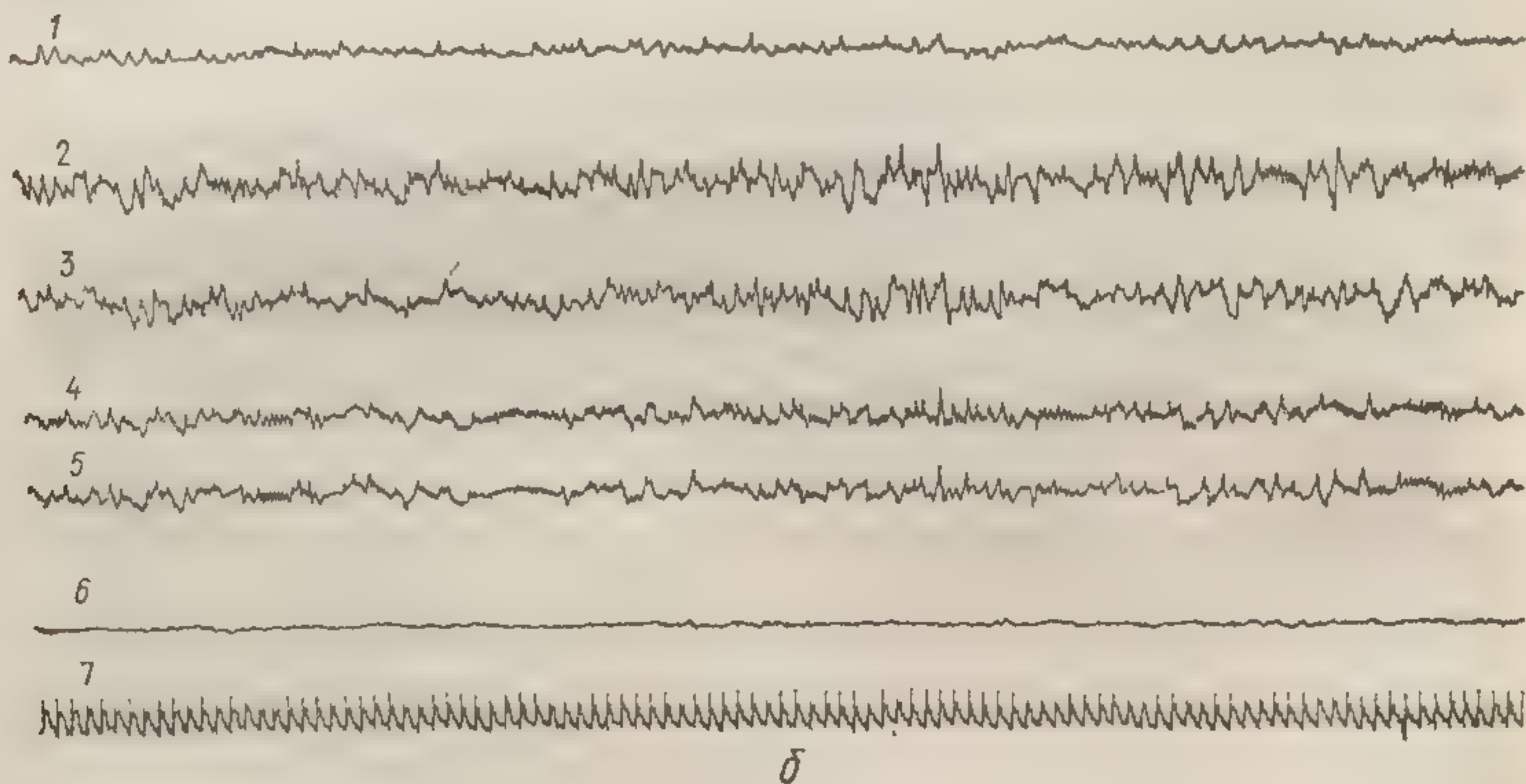
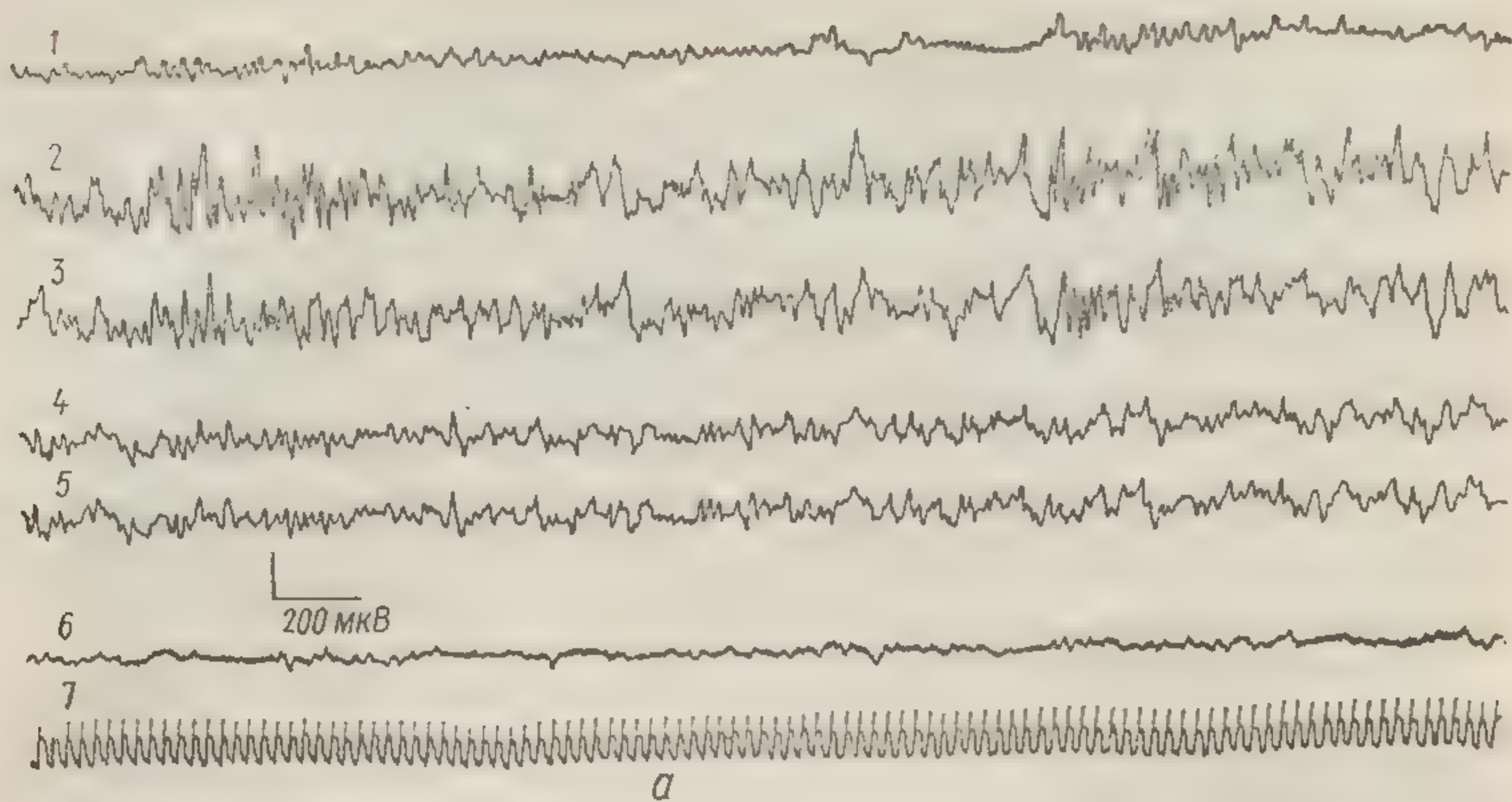
Сходные сдвиги биоэлектрической активности мозга возникают при введении в брюшную полость интактных крыс (в той же дозе) сыворотки крови стрессированных крыс. Для 1-й модели стресса (см. табл. 2) довольно характерно значительное снижение в крови содержания КА (А и НА) при отсутствии изменений других исследованных биохимических показателей (5-ОТ, 11-ОКС). Введение сыворотки крови стрессированной крысы интактному животному вызывает появление на 12—14-й минуте достаточно хорошо выраженного процесса синхронизации биотоков в гиппокампе; на 20—25-й минуте периоды синхронизированного ритма продолжительностью 3—5 с развиваются и в других структурах мозга — амигдале, гипоталамусе, мезэнцефальной ретикулярной формации, новой коре. Внутривентрикулярное введение сыворотки крови крыс, находившихся в условиях 2-й модели стресса, что вызывает у них значительный выброс в кровь КА, 5-ОТ и 11-ОКС (см. табл. 2), приводит к развитию стойкой десинхронизированной активности в ЭЭГ: вначале в заднем гипоталамусе и мезэнцефальной ретикулярной формации, затем в лимбических структурах, хвостатом ядре и новой коре.

Таким образом, сыворотка крови депрессивных больных и стрессированных крыс при введении интактным животным оказывает существенное влияние на функциональное состояние центральной нервной системы, что проявляется на ЭЭГ синхронизированным или десинхронизированным характером биоэлектрических процессов в отдельных мозговых образованиях, особенно в структурах лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса. Повидимому, указанные функциональные изменения в мозге определенным образом сказываются и на центральных механизмах эмоций, так как структуры лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса не только являются, как указывалось выше, надсегментарными аппаратами системы саморегуляции организма, но и осуществляют интеграцию эмоциональных реакций. Ясно, что по

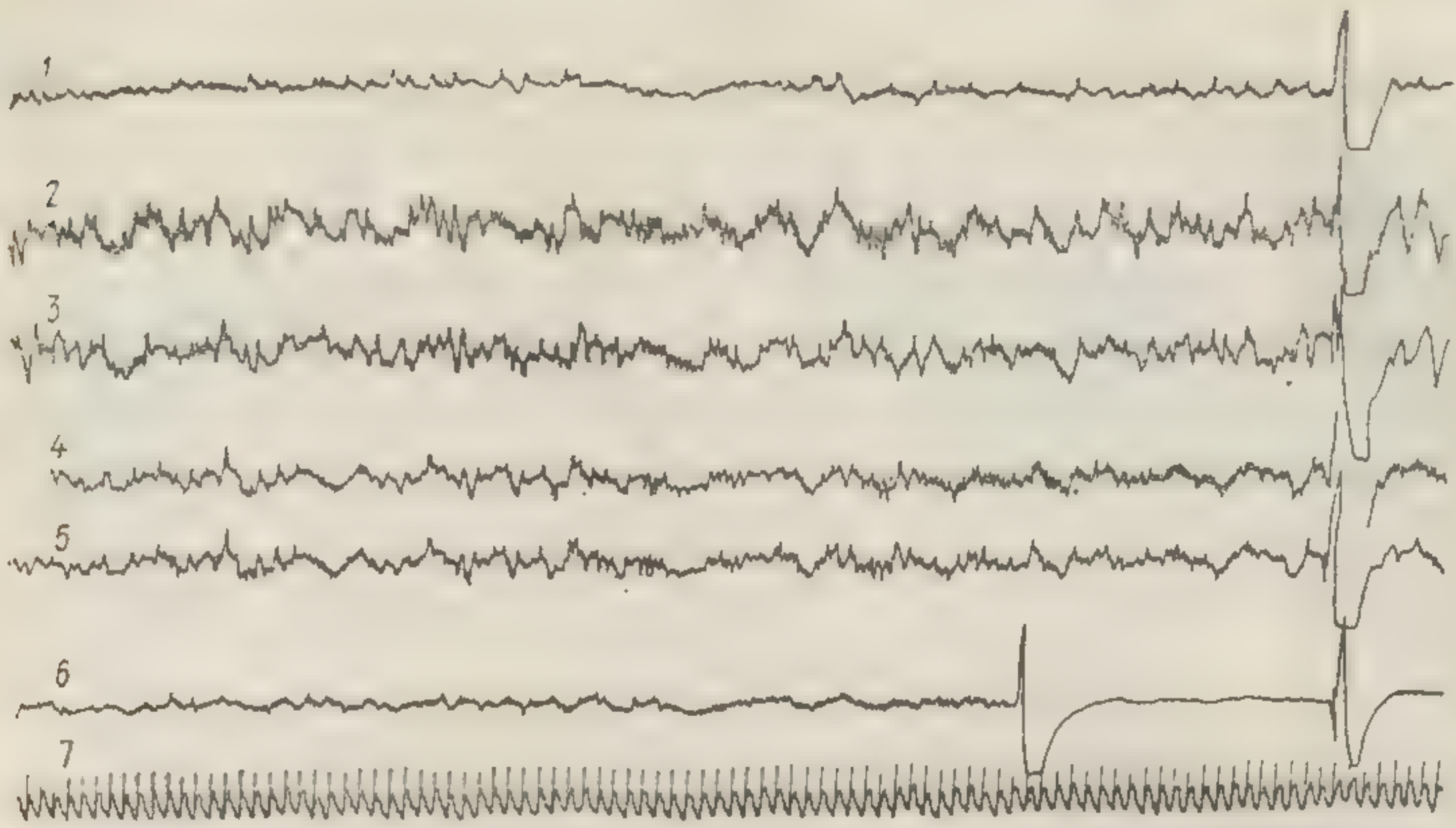
Рис. 8. Влияние сыворотки крови больной МДП с тревожно-ажитированным синдромом на биоэлектрическую активность мозга белой крысы.

Обозначения те же, что на рис. 7.

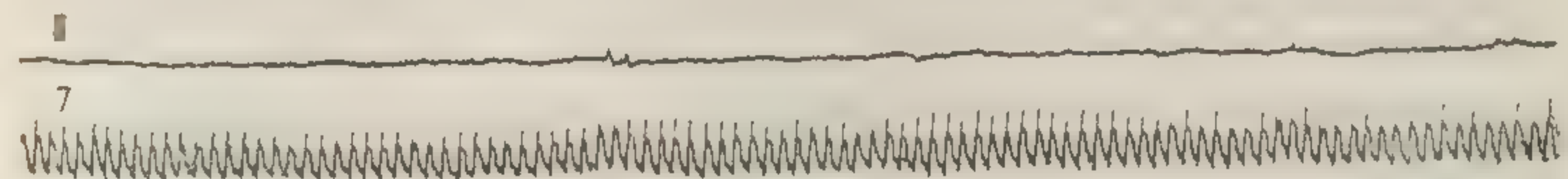
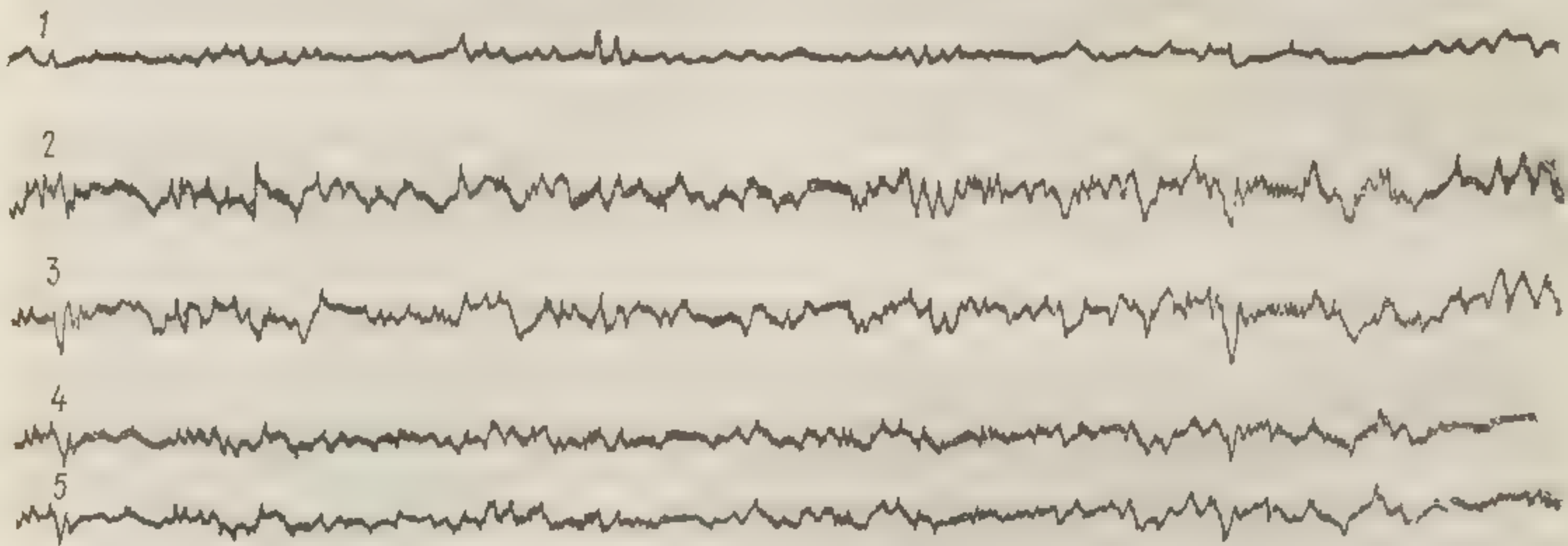




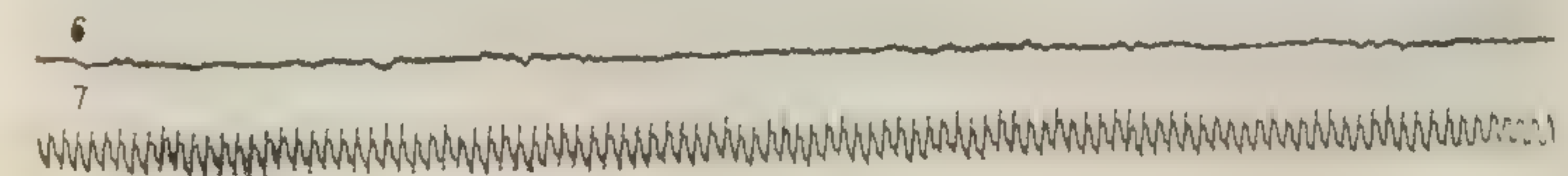
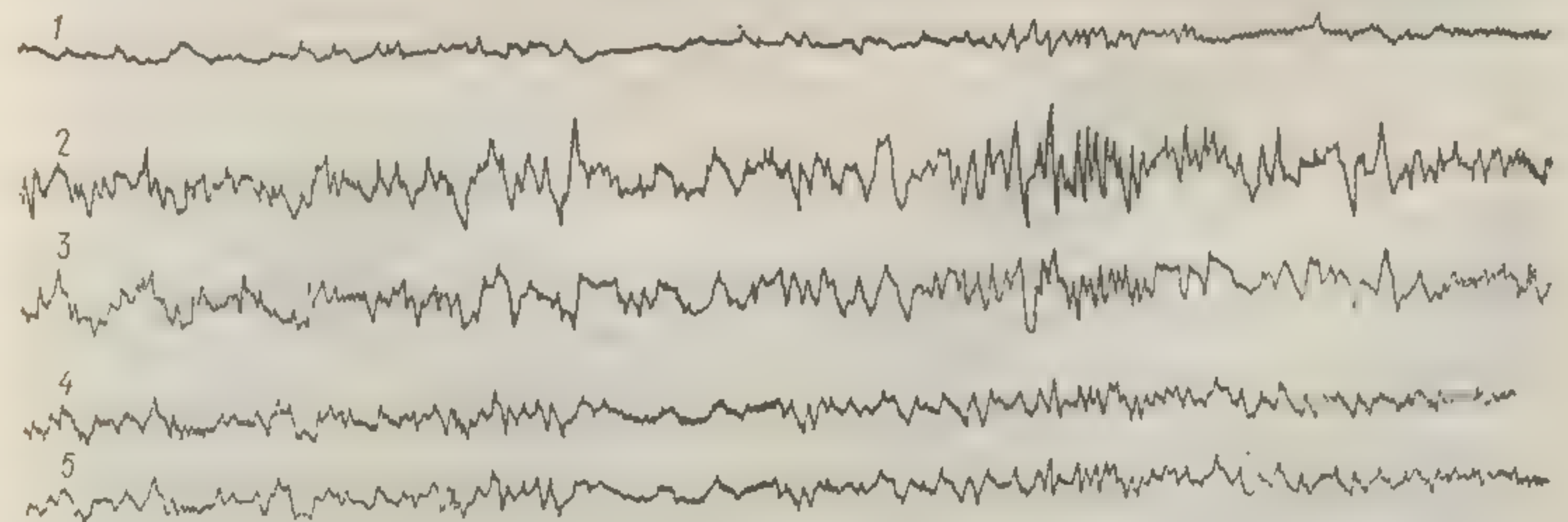




2



0



e



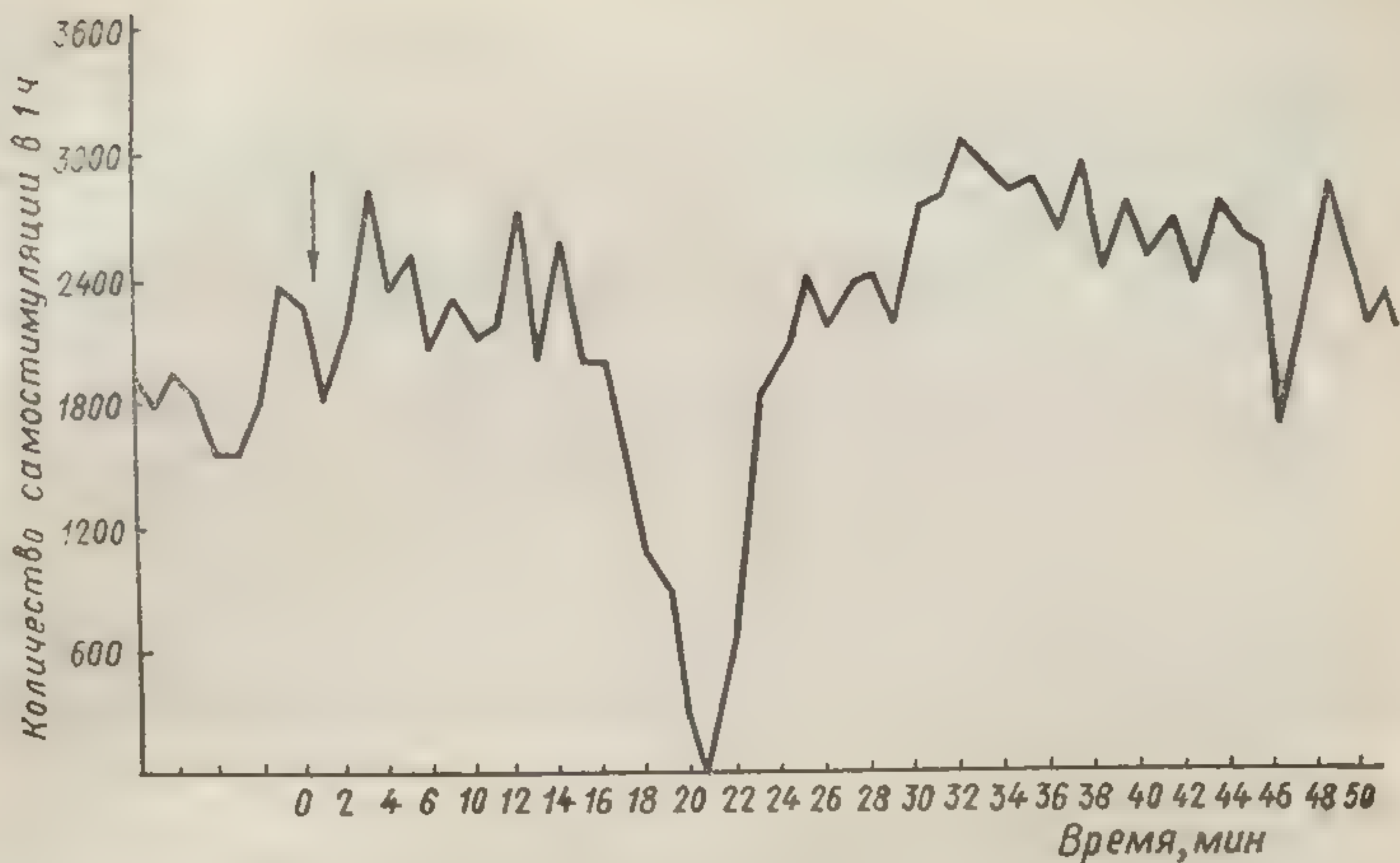


Рис. 9. Влияние сыворотки крови больной МДП с меланхолическим синдромом на частоту самостимуляций зоны положительного подкрепления белой крысы. Стрелкой отмечен момент введения сыворотки крови депрессивной больной в брюшную полость животного (0,5 мл/100 г массы тела).

сдвигам биоэлектрических процессов в мозге судить о субъективном переживании эмоции не представляется возможным, тем более у животных, хотя изменения биоэлектрической активности и носят стереотипизированный характер: синхронизированный — при введении сыворотки крови больных с аффектом тоски и десинхронизированный — при инъекции сыворотки больных с аффектом тревоги и страха.

Для изучения влияния сыворотки крови на переживаемый аффект у животных во второй серии опытов была использована методика самостимуляции зон положительного подкрепления. Наиболее типичным признаком положительной реакции на электрическую стимуляцию (частота 30—60 Гц, напряжение 20—40 В, продолжительность отдельного раздражения 0,5—1 с) вентролатерального ядра гипоталамуса при обучении животных являлось ориентировочно-исследовательское поведение, настораживание, принюхивание, жевательные и поисковые движения. После 2—3 мин обучения (надавливания на педаль) крыса прекращала поиски и начинала систематически нажимать на педаль лапой. После установления стабильной и максимальной частоты самостимуляций крысам в брюшную полость в дозе 0,5 мл на 100 г массы тела вводили сыворотку крови депрессивных больных, а также стрессированных крыс. В контрольных опытах с введением физиологического раствора, сыворотки крови здоровых людей (доноров), а также интактных крыс изменений частоты самостимуляций не отмечалось.



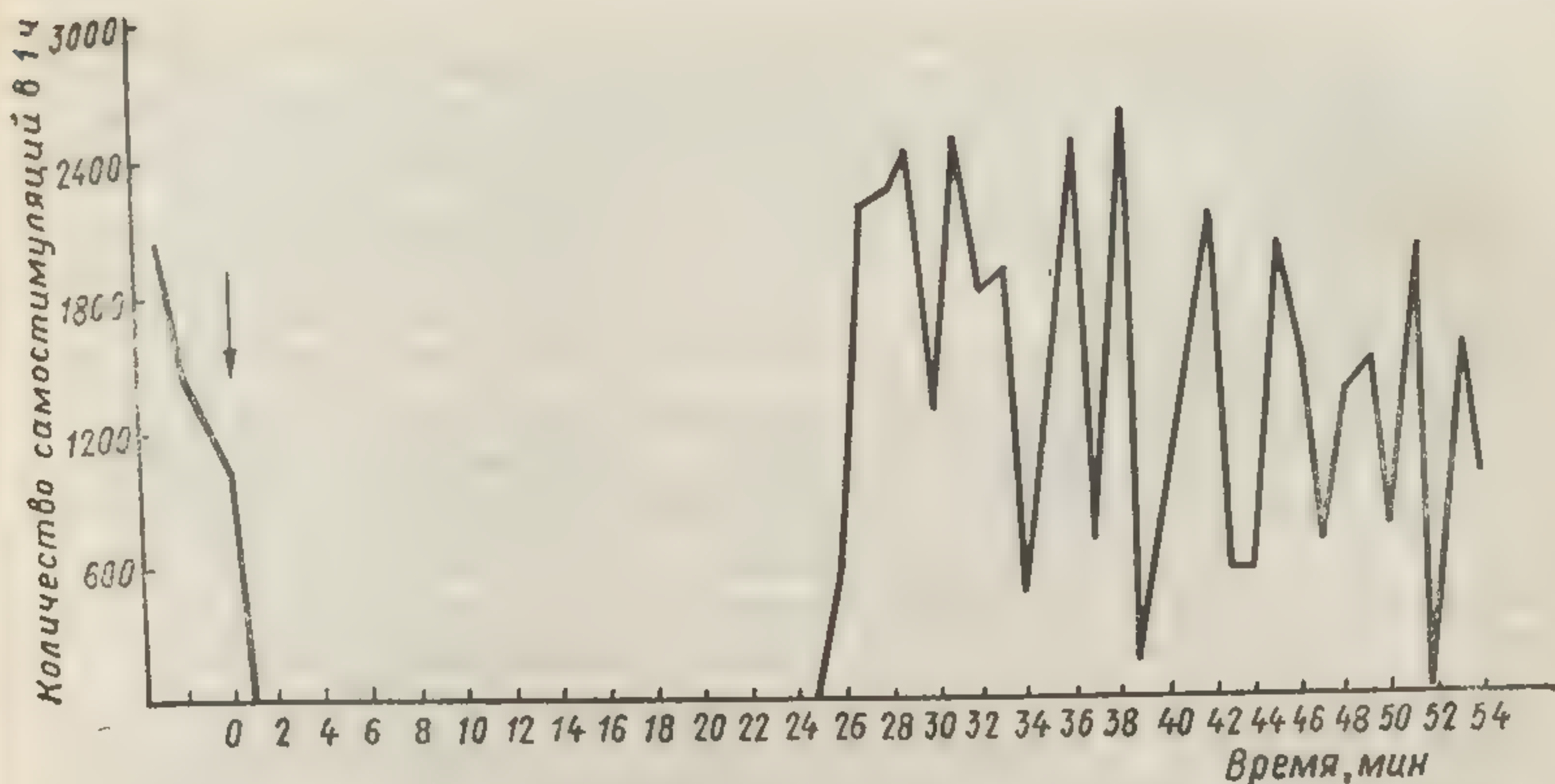


Рис. 10. Влияние сыворотки крови стрессированной крысы на частоту самостимуляций зоны положительного подкрепления интактного животного.

Обозначения те же, что на рис. 9.

Инъекция сыворотки крови депрессивной больной с меланхолическим синдромом и явлениями психомоторной заторможенности в брюшную полость животного в условиях самораздражения зоны положительного подкрепления вызывает на 16—20-й минуте вначале замедление частоты самостимуляций, а затем через несколько минут полный отказ от дальнейших попыток к их осуществлению (рис. 9). В дальнейшем крыса возвращается к педали и снова производит самостимуляции, частота которых через 8—12 мин постепенно достигает исходного ритма. У некоторых животных отмечается повторное снижение частоты самостимуляций с дальнейшим восстановлением ритма.

Введение сыворотки крови тревожных больных также вызывает резкое снижение ритма самостимуляции, однако с последующим учащением самораздражений на 40—45 %. Наиболее резкое замедление и длительное (на 15—20 мин) полное прекращение самостимуляций (рис. 10) наблюдаются при введении сыворотки крови крыс, находившихся в условиях экстремального стресса — погружения животных с грузом в сосуд с водой.

Таким образом, при отрицательных эмоциональных состояниях (депрессии у людей и эмоциональный стресс у животных) возникающие в соматической сфере изменения не только влияют на функциональное состояние центральной нервной системы, но и сказываются на характере переживаемого аффекта. Положительная эмоция, по-видимому, гедонического типа, у крыс при самостимуляции зоны положительного подкрепления в условиях проведенных опытов сменяется индифферентной или отрицательной реакцией на самораздражение. Следует полагать, что основной причиной изменения модальности эмоционального переживания



Т а б л и ц а 10. Влияние сыворотки крови депрессивных больных на содержание А и НА (мкг/г ткани) в структурах мозга белых крыс.

Субстрат	Биохимический показатель	Содержание КА у крыс в норме	Содержание КА у крыс при введении сыворотки крови		
			здоровых испытуемых	больных с тревожно-ажитированным синдромом	больных с меланхолическим синдромом
Новая кора	А	$0,01 \pm 0,0015$	$0,012 \pm 0,0027$	$0,009 \pm 0,0018$	$0,006 \pm 0,0017$
	НА	$0,067 \pm 0,012$	$0,052 \pm 0,006$	$0,027 \pm 0,0044^*$	$0,020 \pm 0,003^*$
Гипоталамус	А	$0,034 \pm 0,01$	$0,054 \pm 0,0086$	$0,058 \pm 0,009$	$0,052 \pm 0,009$
	НА	$0,319 \pm 0,037$	$0,185 \pm 0,017$	$0,193 \pm 0,02$	$0,078 \pm 0,013^*$
Средний мозг	А	$0,018 \pm 0,0035$	$0,017 \pm 0,003$	$0,011 \pm 0,002$	$0,019 \pm 0,005$
	НА	$0,078 \pm 0,007$	$0,067 \pm 0,011$	$0,059 \pm 0,01$	$0,041 \pm 0,011$

П р и м е ч а н и е. Звездочкой отмечены статистически достоверные сдвиги показателей по сравнению с нормой (введение крысам сыворотки крови здоровых испытуемых).

являются функциональные сдвиги в системе саморегуляции организма, возникающие при введении гуморальных агентов, которые содержатся в сыворотке крови стрессированных крыс и депрессивных больных. Возникновение и характер эмоции, как следует из этих опытов, определяются сдвигами гомеостаза, который опережает эмоциональную реакцию и является ее причиной.

Многочисленными работами последних лет показана химическая гетерогенность мозговых структур, особенно подкорковых, важная роль медиаторных систем в процессах нейрогуморальной регуляции мозга и участие их в организации центральных активирующих и тормозных механизмов, а также в интеграции эмоций.

В опытах на крысах изучалось влияние сыворотки крови депрессивных больных на содержание в мозге интактных животных КА (А и НА). Предполагалось, что гуморальные агенты, вводимые с сывороткой крови испытуемых с высоким аффективным напряжением, чувством тревоги и страха или же меланхолией с явлениями психомоторной заторможенности, должны сказаться на нейрохимических системах мозга, прежде всего на пораднергическом его механизме. Для изучения этого вопроса были проведены опыты на животных с введением в брюшную полость сыворотки крови больных с тревожно-ажитированным или меланхолическим синдромами. Через 30 мин после инъекции сыворотки крови определяли содержание КА в новой коре, гипоталамусе и мезэнцефальном отделе ствола мозга. Определение концентрации КА (мкг на 1 г ткани) в мозговых структурах проводилось по методу Э. Ш. Матлиной [128].

Как следует из данных табл. 10, введение сыворотки крови больных с выраженным аффектом тоски и явлениями психомоторной заторможенности вызывает у интактных животных значительное уменьшение (более чем в 2 раза) содержания НА в новой коре и гипоталамусе (без существенных изменений его кон-



центрации в мозговом стволе) и А во всех исследованных структурах. Инъекция сыворотки крови больных с аффектом тревоги и страха, явлениями двигательной ажитации вызывает статистически достоверное снижение содержания НА в новой коре. Концентрация НА и А в других структурах мозга изменяется незначительно.

Таким образом, гуморальные агенты и рефлекторные сдвиги в организме депрессивных больных по принципу обратной связи существенным образом сказываются на центральном адренергическом механизме эмоциональных состояний. В частности, возникающий дефицит НА в гипоталамусе является, возможно, одной из причин прекращения самораздражения крысами зоны положительного подкрепления (гипоталамического вентролатерального ядра), особенно при введении сыворотки крови больных с меланхолическим синдромом.

В представленных экспериментах изучались изменения содержания НА лишь в отдельных структурах мозга, что не исключает, естественно, возможности его изменений в других мозговых образованиях, а также сдвигов концентрации иных медиаторов, т. е. включения других нейрохимических механизмов. Тем не менее полученные данные в известной мере подтверждают катехоламиновую гипотезу, согласно которой при депрессии (меланхолическом синдроме) преимущественно снижается активность адренергической системы мозга, что может проявляться в дефиците НА в некоторых областях мозга или же в изменении соотношения свободной (активной) и резервированной (неактивной) его фракций.

Таким образом, материалы исследований показывают, что отрицательное эмоциональное состояние, возникая под влиянием разных причинных факторов, формируется в результате не только определенных нейродинамических сдвигов в головном мозге, лежащих в основе субъективного переживания отрицательного аффекта, но и функциональных изменений на разных уровнях системы саморегуляции организма. Выраженные изменения (рефлекторные и гуморальные) во внутренней среде организма не проходят бесследно — они оказывают существенное влияние по принципу обратной связи на функциональное состояние центральной нервной системы, в том числе на эмоциогенные структуры мозга, что, по-видимому, во многом определяет интенсивность, длительность и характер отрицательных аффектов.



## ПРОФИЛАКТИКА ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

### СИСТЕМА ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ МАНИАКАЛЬНО-ДЕПРЕССИВНОМ ПСИХОЗЕ

Одной из первых систем профилактики МДП, носящих патогенетический характер, является комплекс мероприятий, предложенных еще в 50-е годы П. В. Бирюковичем [28, 34]. Проведенные им и его учениками патофизиологические и клинические исследования больных МДП в период ремиссии выявили определенные нарушения соматических процессов (см. гл. 4). Сравнительное же изучение состояния больных в период приступа и в ремиссии позволило установить внутреннюю взаимосвязь нарушений в системе саморегуляции организма и оценить расстройства в соматической сфере, наступающие в период ремиссии, как предпосылку возникновения очередной маниакальной или депрессивной фазы.

Основным принципом профилактики, предложенной П. В. Бирюковичем, является устранение соматических расстройств, развивающихся в ремиссии, особенно в предприступный период, путем применения различных биологических средств, а также максимально возможного смягчения и устранения неблагоприятных экзогенных (психогенных и соматогенных) воздействий. Разработанная им система биологических профилактических мероприятий применяется в соответствии с конкретными данными исследования обмена веществ и всего сомато-вегетативного статуса больного и носит строго индивидуальный характер.

Содержание самих мероприятий сводится к следующему. С целью нормализации углеводного обмена в направлении повышения утилизации сахара тканями и восстановления необходимого количества гликогена в печени применяется инсулин в дозах 10—30 ед. с последующим (через 15—30 мин) приемом углеводов. Основанием для назначения инсулина является низкая и отрицательная артерио-венозная разница содержания сахара, появление сахара в моче, вялая гликемическая реакция на адреналин, резкий подъем и медленное снижение гликемической кривой при сахарной нагрузке, явления кетоза. Кроме того, применение инсулина целесообразно и в тех случаях, когда у больных обнаруживается низкий уровень содержания в крови фракций органического фосфора, особенно при их отрицательной артерио-венозной разнице, поскольку это свидетельствует о снижении интенсивности процессов фосфорилирования в межуточном обмене.



На основе объективных данных о состоянии углеводного обмена введение инсулина проводят ежедневно утром натощак, начиная с 10 ед. и постепенно повышая до 20 ед., реже — до 25—30 ед., продолжительность курса 15—30, иногда 40 дней и дольше. Важно не допускать развития в какой бы то ни было степени гипогликемических состояний. При появлении или увеличении содержания сахара в моче, усилении других диабетоподобных явлений прием углеводов ограничивается.

Для нормализации процессов углеводного обмена на грани анаэробного и аэробного циклов превращения рекомендуются витамины группы В. Непосредственным показанием для назначения витамина В<sub>1</sub> является повышенное содержание пировиноградной кислоты в крови, а также наличие у больных алгических явлений типа невралгий, миалгий и пр. Тиаминхлорид является коферментом ферментов, участвующих в углеводном обмене, кроме того, он оказывает ганглиоблокирующее и курареподобное действие. Витамин В<sub>1</sub> назначается больным в дозах 25—50 мг ежедневно внутримышечно или же вместе с 40 %-ной глюкозой (в одном шприце) внутривенно (через 15—30 мин после инъекции инсулина). Кроме того, на более длительное время (на несколько месяцев) тиамин рекомендуется принимать перорально в виде драже по 5—10 мг 3 раза в день. Вместо тиаминхлорида в ряде случаев можно, учитывая дефицит брома в организме больных, применять тиаминбромид. Следует также назначить в комплексе профилактических мероприятий периодический прием в течение 7—10 дней в месяц 1,0—1,5 %-ного раствора бромида калия или натрия по 1—2 столовые ложки 2—3 раза в день.

При явлениях кетоза (гиперкетонемия, гиперкетонурия) кроме инсулина показано применение липокаина, который тормозит развитие жировой инфильтрации печени, стимулирует влияние липотропных пищевых факторов на образование фосфолипидов и выход последних из печени в кровь. Под действием липокаина активируется обмен фосфолипидов и окисление жирных кислот в печени, что также приводит к устранению кетоза. Доказано благоприятное влияние липокаина на снижение кетонемии при сахарном диабете, а также при заболеваниях печени. Возможно, под влиянием липокаина в печени создаются и более благоприятные условия для отложения в ней гликогена. Липокаин назначается отдельными курсами по 0,1 г 3 раза в день в течение 10—15 дней. В дни приема липокаина, учитывая потребность в липотропных пищевых факторах, больные должны включать в суточный рацион питания 200 г свежего творога или овсяной каши. Рекомендуется также обильное питье.

Для устранения кетоза, а также других диабетоподобных явлений следует применять также натриевые соли лимонной, янтарной и уксусной кислот. Эти вещества активизируют трикарбоновый окислительный цикл, который, согласно данным М. Ф. Губоного [73], играет решающую роль в окислении кетонных тел. Рекомендуется назначение больным следующей смеси указанных



кислот: натриевой соли уксусной кислоты — 0,2, янтарной — 0,4, лимонной — 0,6. Смесь следует принимать 3 раза в день в течение месяца и дольше.

Для общего усиления окислительных процессов и диссимиляции, особенно при увеличении массы тела, низком основном обмене, брадикардии, понижении температуры тела назначаются гимнастика, общий массаж, водные процедуры, ограничения в приеме пищи, а также тиреоидин в дозе 0,3 г 1—3 раза в день в течение одного-двух месяцев. Тиреоидин, как известно, содержит гормон щитовидной железы (тиреоглобулин) и способствует повышению обмена веществ, потребления кислорода, усиливает распад белков, жиров и углеводов, оказывает стимулирующее действие на центральную нервную систему. Учитывая, что применение инсулина может усиливать переход углеводов в жир (а это в данном случае весьма нежелательно), рекомендуется комбинировать применение инсулина с тиреоидином. Кроме того, в целях борьбы с чрезмерным повышением массы тела назначается строгий пищевой режим, включающий и так называемые голодные дни. Крайне необходимо правильно организованное питание с запрещением переедания и ограничением потребления углеводов и жиров. Весьма важным является ограничение продуктов, богатых пуриновыми основаниями — особенно при наличии признаков подагрического диабета. Во всех случаях запрещается употребление алкоголя.

При появлении тенденции к сдвигу кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза, о чем свидетельствуют низкая резервная щелочность крови, низкий дыхательный коэффициент, повышенное содержание в крови недоокисленных продуктов (явления кетоза, повышение коэффициента окисления мочи), назначаются ощелачивающие средства. С этой целью можно применять так называемые щелочные порошки (смесь двууглекислой соды и жженной магнезии), щелочную воду, а также пищу с большим количеством щелочи.

В тех случаях, когда приступ психоза уже начинает разворачиваться, но в его картине на первый план выступают лишь сдвиги в соматической сфере (гиперсимпатикотония, уменьшение массы тела, повышение основного обмена, ухудшение сна и др.), срочное применение параренальной новокаиновой блокады (одной или нескольких) в комбинации с инсулином (в указанных выше дозах), бромидами, витамином В<sub>6</sub> и щелочами может остановить дальнейшее развитие приступа. Еще более эффективным в таких случаях (особенно при развитии маниакальной фазы) может оказаться одновременное применение новокаиновой блокады и аминазина (в небольших дозах), но в той же комбинации с инсулином, бромидами, витамином В<sub>6</sub>, щелочами. Комплексное применение новокаиновой блокады и аминазина направлено на снижение возбудимости симпатико-адреналовой системы и устранение, таким образом, всего симпатикотонического симптомокомплекса, включая и сдвиги в обмене веществ в сторону повышенной дис-



симилиации. Применение инсулина рассчитано на повышение утилизации сахара тканями, поскольку в начальный (соматический) период приступа потребление сахара тканями остается еще сниженным несмотря на явления симпатикотонии. Соли брома назначаются в связи со значительным выведением брома из организма в начале приступа при нарастающей симпатикотонии. Щелочи рекомендуются в целях повышения буферной емкости крови, так как обычно в начале приступа благодаря резкому переходу к процессам диссимилиации и в связи с этим вследствие интенсивного распада веществ возникает необходимость нейтрализации большого количества недоокисленных продуктов обмена веществ.

Необходимо иметь в виду, что прекращение приступа в самом его начале, т. е. в период симпатикотонической направленности висцеровегетативных и обменных сдвигов, достигнутое благодаря своевременному применению новокаиновой блокады и других мероприятий, еще не означает ликвидации тех нарушений в соматической сфере, которые явились предпосылкой возникновения приступа. Обычно, если приступ купирован в начале своего развития, то предшествующие ему нарушения в обмене полностью еще не устранены и поэтому остается угроза повторного развития приступа в ближайшее время. Именно в этом заключается разница в сдвигах гомеостатических функций организма при естественном окончании фазы МДП и когда она прерывается на начальном этапе развития. В первом случае наступает нормализация обмена веществ (хотя бы временная), во втором этой нормализации обычно еще нет и, следовательно, существует необходимость дальнейших воздействий на организм больного, несмотря на то что психоз не развился. Понятно, что для каждого конкретного случая этот вопрос должен решаться индивидуально на основании данных исследования обменных процессов и всего сомато-вегетативного статуса больного.

Что касается другой стороны профилактики — устранения влияния неблагоприятных внешних факторов, то здесь роль врача, к сожалению, в значительной мере ограничена. Тем не менее рекомендации больному о режиме труда и отдыха, необходимости снижения различного рода нагрузок, особенно в определенные (сезонные) периоды года, другие рациональные советы общегигиенического характера и рациональная психотерапия при разных жизненных затруднениях и стрессовых ситуациях могут иметь весьма важное профилактическое значение.

Система профилактических мероприятий, разработанная П. В. Бирюковичем и его учениками, оказалась эффективной в многочисленных случаях, когда удавалось предупредить возникновение психотического приступа и продлить период ремиссии у некоторых больных на весьма продолжительное время (6—8 лет). Определенным недостатком указанной системы профилактики МДП является необходимость для больных находиться под постоянным врачебным контролем, периодически подвергать-



ся лабораторным исследованиям, на основе которых собственно и решается в каждом конкретном случае вопрос о применении тех или иных профилактических мероприятий.

## ПРОФИЛАКТИКА АФФЕКТИВНЫХ ПСИХОЗОВ СОЛЯМИ ЛИТИЯ

### Механизмы действия лития

Одним из наиболее значительных достижений, расцениваемых некоторыми авторами как «третья революция» в психиатрии, является установление профилактического действия солей лития при аффективных психозах. Соли лития в медицине начали применять еще в середине прошлого столетия, однако особый интерес к ним возник в связи с установлением в 1949 г. их антиманиакального, а затем и профилактического эффекта. В 70-х годах литий получил широкое распространение в психиатрической практике при лечении и профилактике МДП, рекуррентной шизофрении с шизоаффективными проявлениями, хронического алкоголизма в сочетании с депрессией. Описано успешное применение лития при таких заболеваниях, как нервная анорексия, патологическая гиперсексуальность, травестизм, парестезии, астма и мигрень, для коррекции поведения у расторможенных детей, а также для профилактики некоторых видов лекарственной зависимости.

В медицинской практике применяют различные соли лития (карбонат, хлорид, йодид, ацетат, цитрат). Новым отечественным препаратом, лишенным ряда нежелательных побочных эффектов других солей лития, является оксibuтират лития. По эффективности и безопасности он превосходит широко используемый в клинической практике карбонат лития. Кроме того, существование его инъекционной лекарственной формы расширяет возможность фармакотерапии психических заболеваний.

Литий обладает свойствами, которые делают его совершенно не похожим на другие препараты, применяемые в психиатрии. Лечебный эффект ионов лития определяются их непосредственным воздействием, а влияние психотропных лекарственных средств во многом зависит от их метаболитов. При введении в организм литий проникает в кровь и ткани как ион и не вступает в соединение с белками, он быстро накапливается в печени, почках, щитовидной железе, коже, медленнее — в мышцах, костях, и еще медленнее — в мозге. Причем накапливается в мозге неравномерно, в основном в гипоталамусе, хвостатом ядре, гиппокампе, теменной области коры, амигдале, а также гипофизе [156].

Ионы лития, по данным литературы, оказывают разнообразное действие на обменные и нейрогуморальные процессы в организме. Многие авторы подчеркивают существенное влияние солей лития на обмен КА и 5-ОТ. Литий влияет как на процессы синтеза, так и на процессы распада КА. Особенно характерным является снижение содержания НА под влиянием лития в нор-



адренергических синапсах головного мозга. Этот феномен объясняют свойством ионов лития тормозить освобождение аминов, а также в значительной степени усиливать внутринейронное деаминацию, чему могут способствовать ряд факторов — усиленный обратный захват медиатора терминалями норадренергических аксонов, повышенная активность МАО и др. Такая интерпретация центрального эффекта действия лития хорошо согласуется с катехоламиновой гипотезой аффективных расстройств (см. гл. 4), объясняющей маниакальные состояния повышенным содержанием НА в центральных норадренергических структурах.

Вопрос о действии лития на центральную серотонинергическую систему остается до настоящего времени дискуссионным. Некоторые исследователи указывают на серотониннегативную активность солей лития. В качестве доказательства приводятся следующие данные: уменьшение содержания 5-ОТ в мозге животных после прибавления его предшественника 5-окситриптофана, торможение освобождения 5-ОТ из нервных окончаний в срезах мозга крыс, стимулированных электротоком, активация кинуренинового пути распада, уменьшение накопления 5-ОТ в гипоталамусе и мозговом стволе животных на фоне введения ИМАО, что, в свою очередь, может быть результатом снижения интенсивности синтеза медиатора либо снижения способности его депонироваться в гранулах. Другие авторы, наоборот, подчеркивают серотонинпозитивное воздействие солей лития, что связывается с активацией синтеза медиатора вследствие повышенного транспорта триптофана из плазмы в мозг. При этом некоторые исследователи отмечают увеличение содержания 5-ОТ в тех мозговых образованиях, в которых концентрация лития выше. Наконец, третья группа авторов оспаривает эти данные, указывая на отсутствие сдвигов содержания 5-ОТ в мозге при введении солей лития.

Что касается механизмов профилактического действия солей лития, то по этому вопросу также существуют разные точки зрения. Некоторые авторы объясняют профилактический эффект лития его регулирующим влиянием на активность АТФазы, поскольку последняя служит связующим звеном между внутриклеточным метаболизмом медиаторов, их пресинаптическим освобождением, электролитным (Na—K—Ca) механизмом и постсинаптическим функционированием системы циклического аденозинмонофосфата. Ряд авторов считают, что между ионами лития и натрия в организме существуют конкурентные отношения и что литий вытесняет натрий из клеток мышц и нервной ткани. В связи с этим количество выводимого с мочой натрия возрастает, а концентрация лития увеличивается. Легко проникая через мембрану нейрона, литий накапливается в нем, так как выводится из клеток примерно в 8 раз медленнее, чем натрий. Если натрий заменяется литием в нейроне на 70 %, то происходит необратимое исчезновение потенциалов действия.

В некоторых ферментных системах литий может вести себя подобно натрию и калию. Это происходит при транспорте по



электрохимическому градиенту, т. е. во время активного транспорта под действием «натриевого» насоса. В связи с этим высказывается мнение, что литий, нарушая работу натриевого насоса, затрудняет проведение нервных импульсов, что, возможно, увеличивает длительность рефрактерной фазы. Это предохраняет мозг от чрезмерной нагрузки, перевозбуждения (особенно в «аварийной» ситуации), которое могло бы способствовать развитию аффективного психоза. Однако есть данные, свидетельствующие о том, что изменения концентрации натрия и калия в мозге под влиянием лития не происходит и что ионы лития не способны заменять ионы натрия при генерализации потенциалов действия нервными клетками. Сдвиги электрической активности в литиевом растворе напоминают изменения активности в безнатриевом растворе.

Согласно данным литературы, литий при длительном применении ингибирует норадреналинзависимую аденилциклазу в мозге и периферических органах, уменьшает количество серотонинергических рецепторов, не изменяет или увеличивает количество  $\beta$ -рецепторов и не влияет или уменьшает количество дофаминергических рецепторов. Профилактика солями лития существенно снижает выведение с мочой НА, норметанефрина, 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля и ВМК.

Ионы лития, по данным литературы, оказывают, кроме того, разнообразное действие на обменные и нейроэндокринные процессы. Литий осуществляет тормозящее влияние на секрецию гормонов щитовидной железы. Полагают, что в этом механизме антитиреоидного влияния его действие опосредуется через систему тиреоидной аденилциклазы — фермента, катализирующего новообразование цАМФ из АТФ. Литий изменяет синтез циклического аденозинмонофосфата, особенно на фоне стимуляторов аденилциклазы (НА, 5-ОТ, гистамин), активность которой ингибируется литием и цезием и не изменяется под влиянием рубидия.

В этом плане представляют интерес два предположения о механизме действия лития. Согласно одному из них, литий препятствует активации аденилциклазы в щитовидной железе тиреоид-стимулирующим гормоном. Согласно другой, он является общим ингибитором различных систем аденилциклазы-цАМФ, стимулируемых различными гормонами.

Литий значительно повышает либо полностью нормализует интенсивность окислительного и энергетического метаболизма митохондрий мозга крыс, активность которого угнетена воздействием сыворотки крови, взятой у больных в депрессивной фазе МДП. Такое же действие оказывают ингибиторы АТФазы. Литий увеличивает поглощение глюкозы мозгом и мышцами, снижая ее содержание в крови, т. е. он обладает антидиабетическим эффектом, напоминающим действие инсулина. В частности, повышение содержания  $\alpha$ -кетокислот (пировиноградной и  $\alpha$ -кетоглутаровой), очевидно, обусловлено стимуляцией литием активности макроэргических фосфатов.



Некоторые исследователи полагают, что литий вызывает значительное возбуждение коры мозга, вплоть до возникновения судорожных явлений [261]. Другие авторы подчеркивают тормозящее влияние лития на функции центральной нервной системы, что проявляется, в частности, в замедлении биоэлектрической активности мозга, а также в его способности предотвращать развитие судорог [107]. По данным М. Е. Вартаняна [49], первичные сдвиги биоэлектрических процессов при введении солей лития возникают в коре мозга, и лишь затем сдвиги биотоков наблюдаются в подкорковых структурах.

По нашему мнению, соли лития в зависимости от введенной дозы могут оказывать и возбуждающее, и тормозящее влияние на центральную нервную систему. На зависимость центрального эффекта лития от введенной дозы указывают также исследования высшей нервной деятельности, проведенные Н. М. Сологуб [204]. Пероральное введение небольших доз углекислого лития усиливало процесс торможения у собак, большие дозы приводили к ослаблению основных нервных процессов.

Указанные противоречия данных литературы объясняются, по-видимому, многими причинами: дозой введенного лития, способом применения, продолжительностью введения (однократно и многократно), временем исследования после введения препарата и др. Очевидно, только учитывая все эти факторы, можно добиться успеха в понимании нейротропного действия лития.

В результате проведенных нами совместно с Л. С. Ушеренко экспериментальных исследований на животных [175, 182, 185—187] установлено, что наиболее чувствительными к введению лития являются структуры гиппокампа-амигдаларного комплекса, переднего и латерального гипоталамуса. Последовательность возбуждения данных мозговых образований определяет фазность в центральном действии лития. При этом наиболее четкие фазы биоэлектрических сдвигов в мозге и изменения содержания КА и 5-ОТ в крови в условиях наших экспериментов наблюдались при введении хлорида лития в брюшную полость в дозе 1,0 мг на 100 г массы тела животного.

В первой фазе биоэлектрических сдвигов (первые 12—15 мин после инъекции соли лития) регистрируется реакция пробуждения гиппокампа (появление в нем регулярной синхронизированной  $\theta$ -активности) и несколько позже — базолатеральной группы ядер амигдалы (наблюдаются отдельные группы  $\theta$ -волн, пикоподобные колебания и острые волны). Одновременно снижается содержание НА и 5-ОТ в крови. Вторая фаза характеризуется развитием процесса десинхронизации биотоков (на 25—35 мин) в заднем гипоталамическом ядре и ретикулярном ядре покрышки мозга. Короткие периоды низковольтной быстрой активности возникают также в передних и латеральных областях гипоталамуса, в гиппокампе, ядрах миндалевидного комплекса, хвостом ядра и новой коре. Указанный период отличается самым значительным снижением уровня 5-ОТ и кратковременным повышением кон-



центрации НА в крови. В третьей фазе (55—70 мин) наблюдаются диффузное замедление биоэлектрической активности мозга, появление в гиппокампе и миндалевидном теле пароксизмов пиков и острых волн, 0-вспышек (до 500 мкВ), распространение пароксизмальной активности в других отделах мозга с последующим возвращением кривой ЭЭГ к исходной картине на 90—120-й минуте. Содержание 5-ОТ повышается в пределы нормы на 65—70-й минуте, а концентрация КА (НА, А) остается сниженной и возвращается к исходному уровню в более поздние сроки.

Таким образом, трехфазные сдвиги биоэлектрических процессов в мозге под влиянием введенного в брюшную полость хлорида лития сопровождаются определенной динамикой функциональных сдвигов в мозговых структурах и содержания в крови 5-ОТ и НА. Причем в зависимости от введенной дозы лития (больше или меньше 1,0 мг/100 г массы тела) изменяется как степень выраженности, так и длительность каждой из описанных фаз. При небольших дозах (0,25—0,5 мг/100 г) хлорида лития отмечается лишь первая фаза его действия, при больших (5,0 мг на 100 г) первая фаза резко укорачивается и довольно быстро развивается вторая, а затем и третья фаза. Увеличение дозы до 5,0 мг/100 г массы тела способствует удлинению кратковременного (2—3 мин) периода десинхронизации биотоков на 8—10-й минуте. На 15—35-й минуте в мозге регистрируется уже диффузная медленная активность, на фоне которой вначале в лимбических образованиях, а затем и в других мозговых структурах возникают гиперсинхронные потенциалы. При этом наблюдается заметный сдвиг в сторону повышения концентрации 5-ОТ, достигающей максимума к 45—60-й минуте. При этом одновременно происходит значительное падение уровня в крови КА (А и НА). К 90-й минуте обнаруживается лишь тенденция к возвращению содержания КА к исходным величинам.

Большие дозы введенного лития (10—20 мг/100 г) вызывают развитие преимущественно третьей фазы — выраженного замедления биоэлектрических процессов во всех исследованных структурах и появления на этом фоне вначале в лимбических, а затем в других мозговых образованиях пароксизмальной активности. Животные в таких случаях заторможены, застывают в одной позе, не реагируют на окружающие раздражители. Временами пароксизмальная активность в мозге сопровождается судорожными сокращениями мышц шеи и всего тела животного, беспорядочным двигательным возбуждением. Пароксизмальная активность мозга животных прослеживается в ЭЭГ в течение 3—3,5 ч. Хлорид лития (20 мг/100г) вызывает значительное повышение содержания 5-ОТ (1,5—2 раза выше нормы) и резкое падение (почти в 3 раза) уровня НА в крови, которое удерживается в течение 3,5—4 ч после введения лития.

Таким образом, проведенные исследования указывают на большое значение лимбических, гипоталамических и ретикуляр-



ных образований в механизме центрального действия лития. Важно отметить, что в зависимости от дозы литий может оказывать как возбуждающее, так и тормозящее влияние на серотонинергические и катехоламинергические структуры мозга. При средних и больших дозах лития происходит значительное и длительное угнетение адренергических структур и повышение активности серотонинергических образований мозга.

Согласно нашим исследованиям, по степени понижения чувствительности к литию при его внутривентрикулярных микроинъекциях (по данным сдвигов биоэлектрических процессов и содержания биогенных аминов в крови) различные мозговые образования распределяются в следующем порядке: гиппокамп, гипоталамус (передний и задний отделы), хвостовое ядро, ретикулярное ядро покрышки, амигдала (базолатеральная группа ядер) и моторная область новой коры. Последовательность вовлечения указанных структур определяет фазную динамику сдвигов при введении в организм соли лития.

В результате проведенных экспериментов установлено, что наиболее чувствительным к микроинъекциям хлорида лития является гиппокамп. Так, введение уже 0,1 мкг этой соли лития вызывает изменения на гиппокампограмме, а доза 0,25 мкг увеличивает содержание в крови 5-ОТ и НА. Следует отметить, что при инъекции пороговых доз лития в гиппокамп, септум, базолатеральную группу ядер амигдалы и новую кору происходят изменения содержания в крови как 5-ОТ, так и НА. При введении же пороговых доз хлорида лития в другие мозговые образования (задний гипоталамус, ретикулярное ядро покрышки мозга, хвостовое ядро) увеличивается содержание в крови только НА, а при инъекции в передний гипоталамус — 5-ОТ.

Таким образом, хлорид лития влияет как на адрено-, так и на серотонинергические системы мозга, вызывая увеличение содержания биогенных аминов (НА и 5-ОТ) в периферической крови. Иначе говоря, микроинъекция лития в ту или иную мозговую структуру может служить своеобразным индикатором ее хемореактивности.

Одной из особенностей центрального действия лития является существование верхнего порога изменений содержания биогенных аминов в крови при увеличении доз хлорида лития, вводимых в отдельные структуры мозга. Примечательно, что при повышении доз хлорида лития концентрация биогенных аминов в крови возрастает, однако достигнув определенного для данной структуры уровня, несмотря на дальнейшее увеличение количества вводимого хлорида лития, начинает уменьшаться до нормы, а иногда и ниже ее. Например, для гиппокампа верхним порогом чувствительности к литию (по данным сдвигов содержания НА и 5-ОТ в крови) является 5 мкг, для септума — 10, для амигдалы — 100, для двигательной коры — 2000 мкг. Для гипоталамуса верхний порог чувствительности — 5,0 мкг (по 5-ОТ), 1000 мкг (по НА), для заднего гипоталамуса — 2000 мкг (по 5-ОТ) и 10 мкг (по НА).



Для ретикулярного ядра покрышки среднего мозга верхний порог по 5-ОТ — 3000 мкг, а по НА — 100 мкг.

Данные о порогах чувствительности к внутривентрикулярным инъекциям хлорида лития по сдвигам биоэлектрической активности подтвердили результаты исследований с внутривентрикулярным его введением. Самые низкие пороговые дозы хлорида лития, вызывающие четкие сдвиги биоэлектрических процессов, оказались характерными для гиппокампа и гипоталамуса. Значительно выше порог биоэлектрических сдвигов у хвостатого ядра и новой коры. В гиппокампе, септуме, амигдале и ретикулярном ядре покрышки микроинъекция пороговых доз вызывает синхронизацию биотоков, появление  $\theta$ -волн и высокочастотных  $\delta$ -волн. В гипоталамусе, двигательной области новой коры, хвостатом ядре в этих случаях развивается процесс десинхронизации биопотенциалов. При увеличении дозы хлорида лития биоэлектрическая активность мозговых образований принимает мало дифференцированный и неспецифический характер: вначале развивается процесс десинхронизации биотоков, который при больших дозах сменяется беспорядочно протекающей медленной активностью в сочетании с отдельными пароксизмами потенциалов. Большие дозы соли лития при внутривентрикулярных введениях резко угнетают не только биоэлектрическую активность, но и хемореактивные системы, снижая концентрацию НА и 5-ОТ до нормы и даже ниже. Следовательно, и в данном случае в зависимости от дозы хлорида лития могут возбуждаться или угнетаться одни и те же образования мозга.

Примечательно, что изменения биоэлектрической активности мозговых образований по мере увеличения количества введенного лития и особенно при больших его дозах носят неспецифический характер. Это позволяет допустить, что он обусловлен не только местными внутривентрикулярными сдвигами, но и определенными функциональными изменениями межцентральных отношений в мозге. Действительно, в результате исследований было установлено, что микроинъекция хлорида лития в отдельные структуры, особенно лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса, вызывает изменения функциональной активности других мозговых образований и прежде всего гиппокампа.

Таким образом, механизм центрального действия лития может определяться тремя факторами: дозой, хемореактивностью мозговых образований (обусловленной включением адренергических и серотонинергических процессов) и возникающими по прямым и обратным связям межцентральными влияниями.

В специальной серии опытов изучалось влияние хлорида лития на холинергическую систему мозга по данным исследования активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) спектрофотометрическим методом [282]. Проведенные эксперименты показали, что трехфазные изменения биоэлектрической активности мозга крыс при внутривентрикулярном введении хлорида лития в дозе 1,0 мг/100 г массы тела животного сопровождаются закономерными сдвигами



активности АХЭ в крови. Так, через 5 мин после инъекции лития наблюдается некоторое снижение активности фермента с повышением к 15-й минуте. Вторая фаза биоэлектрических сдвигов (25—35 мин) характеризуется началом снижения активности АХЭ, достигающей к 60-й минуте наиболее низких цифр. К 70—90-й минуте активность АХЭ возвращается к исходным величинам. Уменьшение дозы хлорида лития до 0,5 мг/100 г массы тела вызывает лишь кратковременное снижение через 30—35 мин активности АХЭ в крови. Исследование активности АХЭ в крови в течение 2—4 ч показало, что уменьшение дозы хлорида лития до 0,25 мг/100 г, как и увеличение до 5, 20, 50 мг/100 г, существенных изменений активности фермента не вызывало.

При изучении влияния пороговых концентраций хлорида лития (при введении его в отдельные мозговые структуры) на активность АХЭ в оттекающей от мозга крови установлено, что наиболее чувствительным является передний гипоталамус. Инъекция 1,25 мкг хлорида лития вызывает статистически достоверное уменьшение активности АХЭ в крови. По степени чувствительности другие мозговые образования распределяются в следующем порядке: гиппокамп, двигательная зона новой коры, кортикомедиальная группа ядер амигдалы, ретикулярное ядро покрышки. Иначе говоря, литий является своеобразным индикатором не только адрено- и серотонинреактивности, но и холинреактивности отдельных мозговых структур.

Одной из особенностей механизма центрального действия лития в отношении холинергических образований является существование узкого диапазона между пороговыми и максимальными дозами (при введении как в брюшную полость, так и в отдельные мозговые структуры), вызывающими достоверные сдвиги активности АХЭ в крови. Такой узкий диапазон чувствительности свидетельствует, по-видимому, о том, что холинергические процессы участвуют в механизме действия лития лишь на определенном этапе его накопления в организме и мозге. Таким образом, механизм центрального действия лития в основном связан с участием адрено- и серотонинергических нейронов и в значительно меньшей степени — с участием холинергических.

Экспериментальные исследования механизма центрального действия лития показали, что в зависимости от его дозы (пороговой, средней или большой) и хемореактивности структурных элементов мозга, обусловленной включением адренергических, серотонинергических и холинергических процессов, а также формированием определенных межцентральных отношений, возникает своеобразная мозаика возбуждения и торможения нервных клеток лимбической, гипоталамической, ретикулярной и корковой систем, которая отражается в биоэлектрической активности, повышении содержания биогенных аминов (НА и 5-ОТ) и снижении активности АХЭ в крови.

Следует полагать, что указанные изменения в разных нейромедиаторных системах мозга оказывают существенное влияние



на всю систему процессов регуляции в организме, способствуя большей ее надежности при воздействии различных факторов внешней среды. Для проверки этого предположения в серии экспериментов изучалось влияние хлорида лития на нейрохимические механизмы системы саморегуляции организма у животных, находившихся в условиях эмоционально-стрессовой ситуации. Опыты проводили на четырех моделях стресса. При 1-й модели стресса крыс подвергали воздействию звукового раздражителя — электрического звонка (80 дБ, экспозиция 30 с). При этом содержание А и НА в крови в значительной мере снижалось (соответственно на 48 и 73 %) по сравнению с данными контрольных опытов на интактных животных (табл. 11). Статистически достоверных сдвигов уровня 5-ОТ и 11-ОКС не отмечалось, частота сердечных сокращений снижалась на 5 %. 2-я модель создавалась сочетанием воздействий на животных звукового раздражителя (электроток 25 В, 80 дБ, 30 с) и электрокожного раздражения (электроток 25 В, 40 с, пропускаемый через металлический пол клетки). При этом происходил значительный выброс А, НА, 5-ОТ (на 190, 140 и 185 % соответственно); содержание 11-ОКС снижалось на 40 %, а частота сердечных сокращений увеличивалась на 17 %. При погружении животного с грузом, равным 20 % массы тела, в сосуд с водой на 5 мин (3-я модель стресса) отмечалось резко выраженное увеличение в крови содержания А (на 400 %), НА (на 85 %), 5-ОТ (на 175 %) и 11-ОКС (на 75 %). Наконец, 4-я модель стресса создавалась у животных при помещении их на длительное время (на 2,5 ч) в сосуд с водой (при невозможности самостоятельно выбраться из него). При этом происходили изменения содержания КА, 5-ОТ и 11-ОКС, весьма сходные с наблюдаемыми при 1-й модели стресса (см. табл. 11).

Таким образом, в зависимости от действующего стрессового фактора отмечается разная степень активации симпатико-адреналового (2-я, 3-я модели) или вагоинсулярного гомеостатического механизма (1-я и 4-я модели) с соответствующими функциональными изменениями во внутренней среде организма.

При введении животным за 30 мин до стресса хлорида лития в дозе 1,0 мг/100 г массы тела происходит значительное снижение

Таблица 11. Содержание А, НА, 5-ОТ и 11-ОКС в

Биохимический показатель	Норма (контроль на интактных животных)	Модель
		1-я
А, мкг/л	1,6±0,111	0,55±0,036*
НА, мкг/л	1,55±0,157	0,42±0,069*
5-ОТ, мкг/л	0,146±0,013	0,147±0,007
11-ОКС, мкг/%	34,1±3,3	40,5±2,8

Примечание. Звездочкой отмечены статистически достоверные сдвиги показателей по сравнению с нормой.

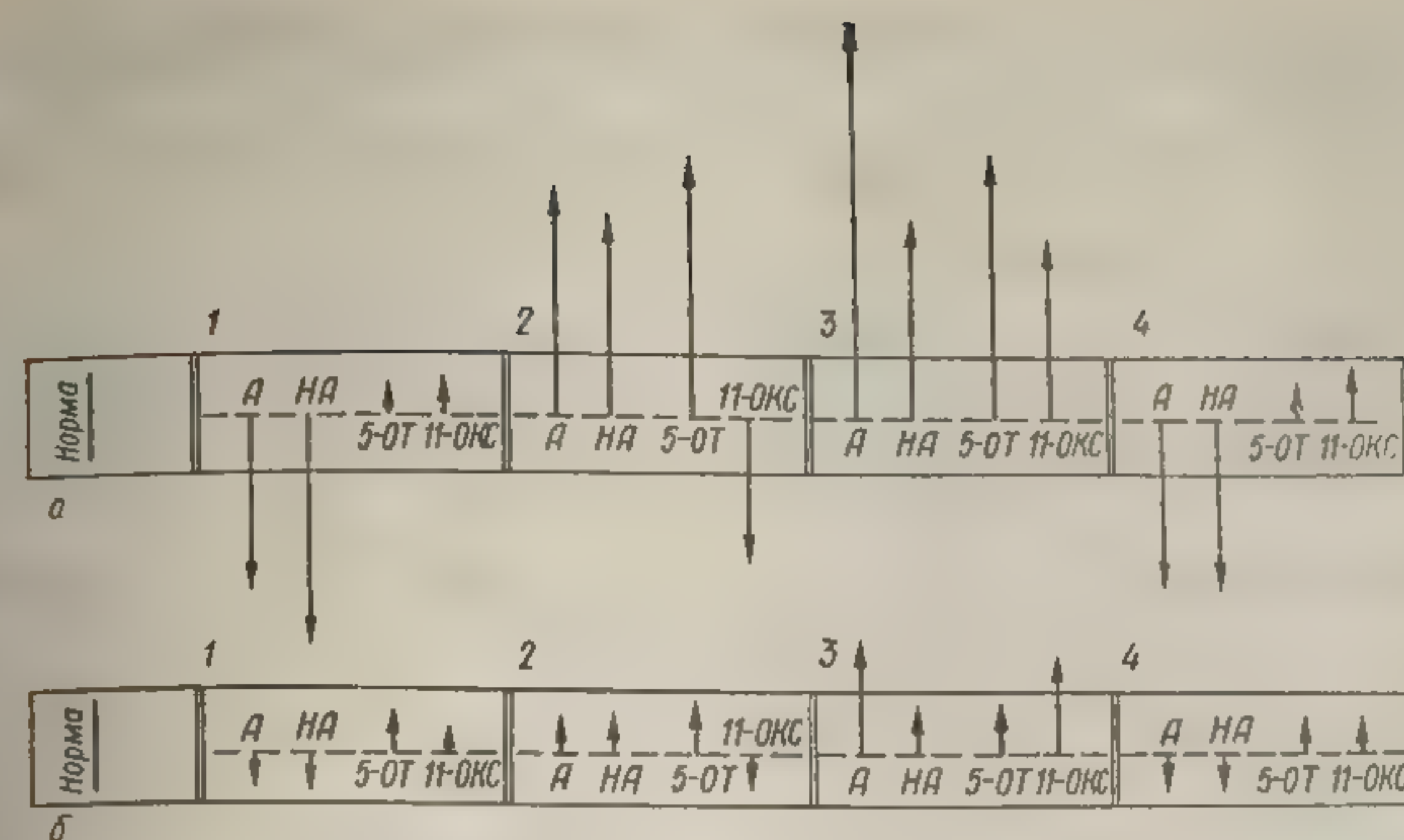


Рис. 11. Влияние хлорида лития (1 мг/100 г массы тела) на содержание А, НА, 5-ОТ, 11-ОКС в крови белых крыс при разных моделях (1, 2, 3, 4) эмоционального стресса:

а — изменения содержания в крови гормонов и медиаторов при разных (1-4) моделях стресса; б — изменения содержания в крови гормонов и медиаторов при тех же стрессовых ситуациях, вызванных через 30 мин после внутрибрюшинной инъекции хлорида лития (1 мг/100 г массы тела).

амплитуды гомеостатических сдвигов в период эмоционально-стрессовой ситуации (рис. 11). Несмотря на воздействие раздражителей-стрессоров на животных сдвиги содержания А, НА, 5-ОТ и 11-ОКС не выходят за пределы условной нормы. Лишь при 3-й модели стресса у животных (экстремальная ситуация утопления) наблюдается статистически достоверное повышение уровня А и 11-ОКС (содержание в крови НА и 5-ОТ остается в пределах нормы). Однако при увеличении дозы хлорида лития до 5 мг/100 г и в этих случаях сдвигов в содержании гормонов и медиаторов при стрессе за пределы нормы не отмечается.

Таким образом, хлорид лития, введенный животным до действия стрессовых факторов, снижает реактивность организма в период эмоционально-стрессовой ситуации, оказывает нормали-

крови белых крыс в норме и при эмоциональном стрессе

Эмоционального стресса			
2-я	3-я	4-я	
3,05±0,36*	5,14±0,22*	0,61±0,079*	
3,67±0,49*	2,87±0,32*	0,65±0,073*	
0,434±0,004*	0,400±0,028*	0,152±0,0183	
19,3±1,14*	60,2±5,2*	56,5±7,43	

вну с нормой.



на всю систему процессов регуляции в организме, способствуя большей ее надежности при воздействии различных факторов внешней среды. Для проверки этого предположения в серии экспериментов изучалось влияние хлорида лития на нейрохимические механизмы системы саморегуляции организма у животных, находившихся в условиях эмоционально-стрессовой ситуации. Опыты проводили на четырех моделях стресса. При 1-й модели стресса крыс подвергали воздействию звукового раздражителя — электрического звонка (80 дБ, экспозиция 30 с). При этом содержание А и НА в крови в значительной мере снижалось (соответственно на 48 и 73 %) по сравнению с данными контрольных опытов на интактных животных (табл. 11). Статистически достоверных сдвигов уровня 5-ОТ и 11-ОКС не отмечалось, частота сердечных сокращений снижалась на 5 %. 2-я модель создавалась сочетанием воздействий на животных звукового (80 дБ, 30 с) и электрокожного раздражения (электроток 25 В, 40 с, пропускаемый через металлический пол клетки). При этом (см. табл. 11) происходил значительный выброс А, НА, 5-ОТ (на 190, 140 и 185 % соответственно); содержание 11-ОКС снижалось на 40 %, а частота сердечных сокращений увеличивалась на 17 %. При погружении животного с грузом, равным 20 % массы тела, в сосуд с водой на 5 мин (3-я модель стресса) отмечалось резко выраженное увеличение в крови содержания А (на 400 %), НА (на 85 %), 5-ОТ (на 175 %) и 11-ОКС (на 75 %). Наконец, 4-я модель стресса создавалась у животных при помещении их на длительное время (на 2,5 ч) в сосуд с водой (при невозможности самостоятельно выбраться из него). При этом происходили изменения содержания КА, 5-ОТ и 11-ОКС, весьма сходные с наблюдаемыми при 1-й модели стресса (см. табл. 11).

Таким образом, в зависимости от действующего стрессового фактора отмечается разная степень активации симпатико-адреналового (2-я, 3-я модели) или вагоинсулярного гомеостатического механизма (1-я и 4-я модели) с соответствующими функциональными изменениями во внутренней среде организма.

При введении животным за 30 мин до стресса хлорида лития в дозе 1,0 мг/100 г массы тела происходит значительное снижение

Таблица 11. Содержание А, НА, 5-ОТ и 11-ОКС в

Биохимический показатель	Норма (контроль на интактных животных)	Модель
		1-я
А, мкг/л	$1,6 \pm 0,111$	$0,55 \pm 0,036^*$
НА, мкг/л	$1,55 \pm 0,157$	$0,42 \pm 0,069^*$
5-ОТ, мкг/л	$0,146 \pm 0,013$	$0,147 \pm 0,007$
11-ОКС, мкг/%	$34,1 \pm 3,3$	$40,5 \pm 2,8$

Примечание. Звездочкой отмечены статистически достоверные сдвиги показателей по сравнению



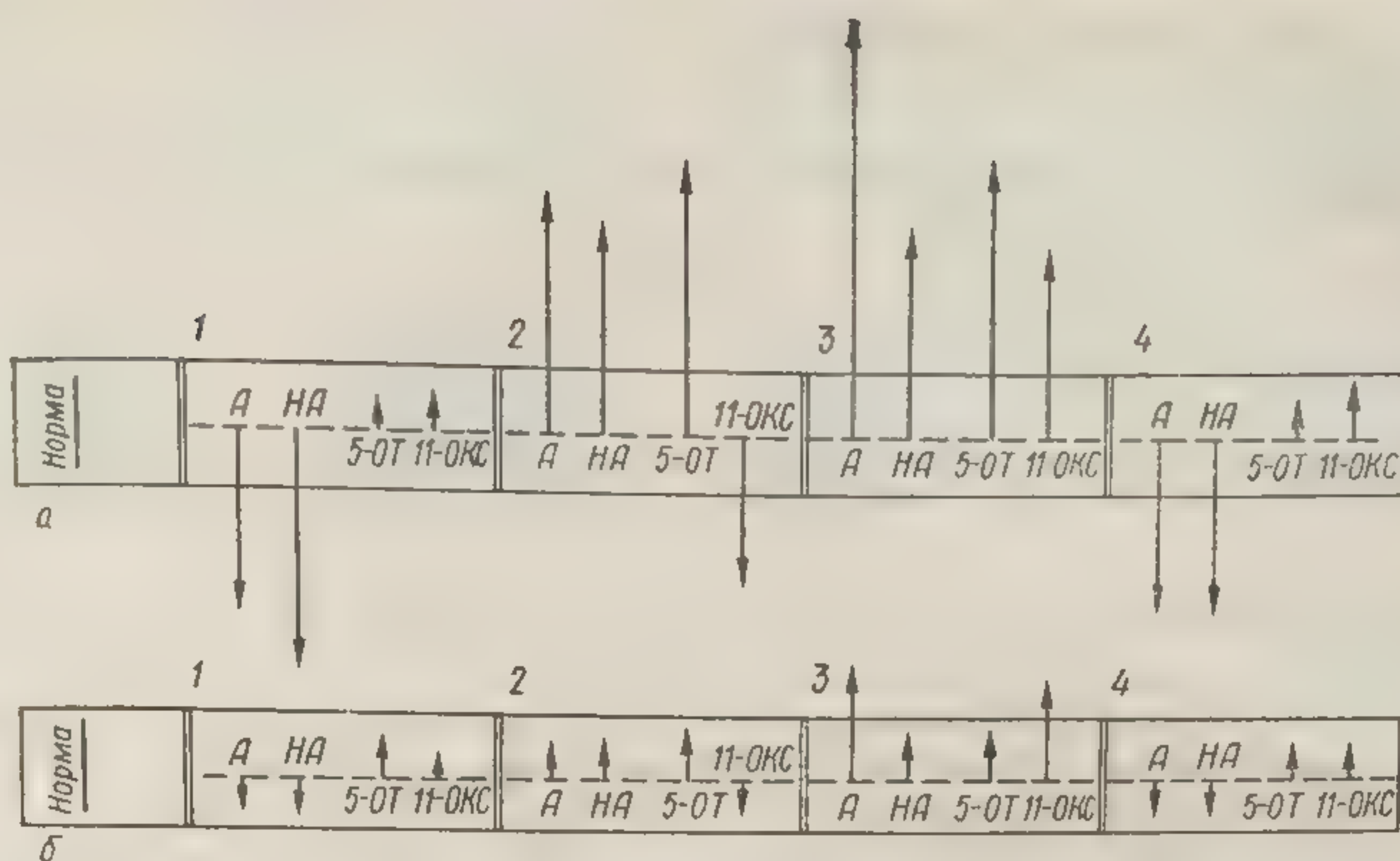


Рис. 11. Влияние хлорида лития (1 мг/100 г массы тела) на содержание А, НА, 5-ОТ, 11-ОКС в крови белых крыс при разных моделях (1, 2, 3, 4) эмоционального стресса:

а — изменения содержания в крови гормонов и медиаторов при разных (1—4) моделях стресса; б — изменения содержания в крови гормонов и медиаторов при тех же стрессовых ситуациях, вызванных через 30 мин после внутривенной инъекции хлорида лития (1 мг/100 г массы тела).

амплитуды гомеостатических сдвигов в период эмоционально-стрессовой ситуации (рис. 11). Несмотря на воздействие раздражителей-стрессоров на животных сдвиги содержания А, НА, 5-ОТ и 11-ОКС не выходят за пределы условной нормы. Лишь при 3-й модели стресса у животных (экстремальная ситуация утопления) наблюдается статистически достоверное повышение уровня А и 11-ОКС (содержание в крови НА и 5-ОТ остается в пределах нормы). Однако при увеличении дозы хлорида лития до 5 мг/100 г и в этих случаях сдвигов в содержании гормонов и медиаторов при стрессе за пределы нормы не отмечается.

Таким образом, хлорид лития, введенный животным до действия стрессовых факторов, снижает реактивность организма в период эмоционально-стрессовой ситуации, оказывает нормали-

крови белых крыс в норме и при эмоциональном стрессе

эмоционального стресса			
2-я		3-я	4-я
3,05±0,36*		5,14±0,22*	0,61±0,079*
3,67±0,49*		2,87±0,32*	0,65±0,073*
0,434±0,004*		0,400±0,028*	0,152±0,0183
19,3±1,14*		60,2±5,2*	56,5±7,43

нию с нормой.



Таблица 12. Влияние хлорида лития (1 мг/100 г) на содержание КА (А и НА,

Субстрат	Биохимический показатель	Норма (интактные животные)	Влияние хлорида лития на интактных животных
Новая кора	А НА	0,01±0,0015 0,067±0,0120	0,026±0,0016* 0,135±0,01*
Гипоталамус	А НА	0,034±0,01 0,319±0,037	0,170±0,011* 0,938±0,086*
Ствол мозга (средний мозг)	А НА	0,018±0,0035 0,078±0,007	0,061±0,05* 0,107±0,011*

Примечание. Звездочкой отмечены статистически достоверные сдвиги показателей по сравнению с нормой.

зующее воздействие на его регуляторные механизмы. Направленность процессов нормализации содержания гормонов и медиаторов в крови, т. е. снижение или повышение их уровня, зависит от исходной биохимической характеристики моделей эмоционально-стрессовых состояний и введенной дозы соли лития.

Совершенно очевидно, что указанные изменения на периферии, отражающие уменьшение амплитуды гомеостатических сдвигов при стрессе, определяются и контролируются надсегментарными аппаратами саморегуляции организма, их адренергическими, серотонинергическими, холинергическими процессами медиации.

В специальной серии нейрхимических исследований проводилось изучение сдвигов содержания КА (А и НА) в отдельных мозговых структурах при эмоционально-стрессовых ситуациях (1-я и 3-я модели) после предварительного (профилактического) введения в брюшную полость животных хлорида лития (1,0 мг/100 г массы тела).

Как следует из табл. 12, при первой модели стресса, для которой, как отмечалось (см. табл. 11), характерно снижение в крови уровня обоих КА, типичным является статистически достоверное снижение содержания НА во всех исследованных структурах (новой коре, гипоталамусе, мезэнцефальном отделе мозгового ствола). При 3-й модели стресса происходит значительный выброс в кровь А, НА, 5-ОТ и 11-ОКС. При этом повышается концентрация НА в гипоталамусе и новой коре, а также А в гипоталамусе. Иначе говоря, периферические изменения при обеих моделях стресса определяются выраженными и противоположно направленными изменениями функциональной активности адренергических структур мозга, что отражается дефицитом или, напротив, резким повышением в них содержания НА.

Центральное действие лития зависит от сложного сочетания введенной его дозы, порога чувствительности и хемореактивности мозговых структур. На 30-й минуте после инъекции 1 мг/100 г

мкг/г ткани) в отдельных структурах мозга у белых крыс при разных моделях стресса

1-я модель стресса	Влияние на 1-ю модель стресса хлорида лития	3-я модель стресса	Влияние на 3-ю модель стресса хлорида лития
0,0154±0,0011 0,038±0,0001*	0,015±0,0009 0,105±0,0095	0,010±0,002 0,093±0,0021*	0,006±0,001* 0,103±0,0019*
0,061±0,0042* 0,176±0,009*	0,078±0,0062* 0,455±0,058	0,080±0,0083* 0,551±0,03*	0,047±0,0031* 0,538±0,051*
0,025±0,004 0,024±0,002*	0,016±0,001 0,081±0,0039	0,02±0,001 0,116±0,0083	0,011±0,009 0,066±0,0031

внм с нормой.

массы тела хлорид лития у интактных животных вызывает (см. табл. 12) статистически достоверное повышение содержания НА, а также А в гипоталамусе, мозговом стволе и новой коре. В периферической крови концентрация КА при этом повышается, а 5-ОТ — снижается.

При 1-й модели эмоционально-стрессовой ситуации предварительное введение хлорида лития способствует сохранению содержания НА в пределах нормы в гипоталамусе, мозговом стволе и неокортексе (см. табл. 12), несмотря на воздействие раздражителей-стрессоров. Иначе говоря, при данном варианте стресса указанная доза лития вызывает профилактический эффект. Однако при экстремальной эмоционально-стрессовой ситуации (3-я модель стресса) введение животным 1 мг/100 г хлорида лития оказалось менее действенным.

В новой коре и гипоталамусе содержание НА после введения лития было таким же высоким (статистически достоверно по сравнению с нормой), как и при стрессе. И лишь в мозговом стволе концентрация НА под влиянием лития осталась в пределах нормы, несмотря на чрезвычайную стрессовую ситуацию, угрожающую жизни животного в связи с возможностью утопления (см. табл. 12).

Следует отметить, что введение хлорида лития в большей дозе (5 мг/100 г массы тела) оказывает выраженный профилактический эффект и при экстремальной стрессовой ситуации.

Таким образом, литий в зависимости от введенной дозы способствует значительному уменьшению диапазона возможных колебаний функциональной активности адренергической, а также, по-видимому, и других медиаторных систем мозга, что определяет снижение реактивности организма и повышение надежности системы регуляции гомеостаза при воздействии стрессовых факторов.

Представленные выше результаты экспериментальных исследований механизмов центрального действия лития позволяют при-



Таблица 12. Влияние хлорида лития (1 мг/100 г) на содержание КА (А и НА,

Субстрат	Биохимический показатель	Норма (интактные животные)	Влияние хлорида лития на интактных животных
Новая кора	А	$0,01 \pm 0,0015$	$0,026 \pm 0,0016^*$
	НА	$0,067 \pm 0,0120$	$0,135 \pm 0,01^*$
Гипоталамус	А	$0,034 \pm 0,01$	$0,170 \pm 0,011^*$
	НА	$0,319 \pm 0,037$	$0,938 \pm 0,086^*$
Ствол мозга (средний мозг)	А	$0,018 \pm 0,0035$	$0,061 \pm 0,05^*$
	НА	$0,078 \pm 0,007$	$0,107 \pm 0,011^*$

Примечание. Звездочкой отмечены статистически достоверные сдвиги показателей по сравнению с нормой.

зующее воздействие на его регуляторные механизмы. Направленность процессов нормализации содержания гормонов и медиаторов в крови, т. е. снижение или повышение их уровня, зависит от исходной биохимической характеристики моделей эмоционально-стрессовых состояний и введенной дозы соли лития.

Совершенно очевидно, что указанные изменения на периферии, отражающие уменьшение амплитуды гомеостатических сдвигов при стрессе, определяются и контролируются надсегментарными аппаратами саморегуляции организма, их адренергическими, серотонинергическими, холинергическими процессами медиации.

В специальной серии нейрхимических исследований проводилось изучение сдвигов содержания КА (А и НА) в отдельных мозговых структурах при эмоционально-стрессовых ситуациях (1-я и 3-я модели) после предварительного (профилактического) введения в брюшную полость животных хлорида лития (1,0 мг/100 г массы тела).

Как следует из табл. 12, при первой модели стресса, для которой, как отмечалось (см. табл. 11), характерно снижение в крови уровня обоих КА, типичным является статистически достоверное снижение содержания НА во всех исследованных структурах (новой коре, гипоталамусе, мезэнцефальном отделе мозгового ствола). При 3-й модели стресса происходит значительный выброс в кровь А, НА, 5-ОТ и 11-ОКС. При этом повышается концентрация НА в гипоталамусе и новой коре, а также А в гипоталамусе. Иначе говоря, периферические изменения при обеих моделях стресса определяются выраженными и противоположно направленными изменениями функциональной активности адренергических структур мозга, что отражается дефицитом или, напротив, резким повышением в них содержания НА.

Центральное действие лития зависит от сложного сочетания введенной его дозы, порога чувствительности и хемореактивности мозговых структур. На 30-й минуте после инъекции 1 мг/100 г



мкг/г ткани) в отдельных структурах мозга у белых крыс при разных моделях стресса

1-я модель стресса	Влияние на 1-ю модель стресса хлорида лития	3-я модель стресса	Влияние на 3-ю модель стресса хлорида лития
0,0154±0,0011	0,015±0,0009	0,010±0,002	0,006±0,001*
0,038±0,0001*	0,105±0,0095	0,093±0,0021*	0,103±0,0019*
0,061±0,0042*	0,078±0,0062*	0,080±0,0083*	0,047±0,0031*
0,176±0,009*	0,455±0,058	0,551±0,03*	0,538±0,051*
0,025±0,004	0,016±0,001	0,02±0,001	0,011±0,009
0,024±0,002*	0,081±0,0039	0,116±0,0083	0,066±0,0031

нию с нормой.

массы тела хлорид лития у интактных животных вызывает (см. табл. 12) статистически достоверное повышение содержания НА, а также А в гипоталамусе, мозговом стволе и новой коре. В периферической крови концентрация КА при этом повышается, а 5-ОТ — снижается.

При 1-й модели эмоционально-стрессовой ситуации предварительное введение хлорида лития способствует сохранению содержания НА в пределах нормы в гипоталамусе, мозговом стволе и неокортексе (см. табл. 12), несмотря на воздействие раздражителей-стрессоров. Иначе говоря, при данном варианте стресса указанная доза лития вызывает профилактический эффект. Однако при экстремальной эмоционально-стрессовой ситуации (3-я модель стресса) введение животным 1 мг/100 г хлорида лития оказалось менее действенным.

В новой коре и гипоталамусе содержание НА после введения лития было таким же высоким (статистически достоверно по сравнению с нормой), как и при стрессе. И лишь в мозговом стволе концентрация НА под влиянием лития осталась в пределах нормы, несмотря на чрезвычайную стрессовую ситуацию, угрожающую жизни животного в связи с возможностью утопления (см. табл. 12).

Следует отметить, что введение хлорида лития в большей дозе (5 мг/100 г массы тела) оказывает выраженный профилактический эффект и при экстремальной стрессовой ситуации.

Таким образом, литий в зависимости от введенной дозы способствует значительному уменьшению диапазона возможных колебаний функциональной активности адренергической, а также, по-видимому, и других медиаторных систем мозга, что определяет снижение реактивности организма и повышение надежности системы регуляции гомеостаза при воздействии стрессовых факторов.

Представленные выше результаты экспериментальных исследований механизмов центрального действия лития позволяют при-



близиться к пониманию его лечебно-профилактического эффекта у больных аффективными психозами.

Как известно, с лечебной целью соли лития рекомендуются принимать больным, находящимся в маниакальном состоянии. В литературе имеются лишь отдельные сообщения о возможности применения лития при депрессивных состояниях (тревога).

Для изучения этого вопроса у группы депрессивных больных с тревожно-депрессивными и тревожно-ажитированными состояниями изучалось влияние однократного перорального приема 1,5 г углекислого лития. Контрольные исследования проводились на десяти здоровых людях (добровольцах), принявших ту же дозу углекислого лития.

В результате этих исследований [217, 218] установлено, что введение соли лития здоровым испытуемым вызывает через 1—2 ч замедление и процесс синхронизации биоэлектрической активности мозга. Учитывая генерализованный характер биоэлектрических изменений в коре мозга, следует полагать, что они возникают в результате воздействия лития на неспецифические системы мозгового ствола. Вегетативный тонус при исходной нормотонии или слабой ваготонии несколько повышается, при слабой симпатикотонии, наоборот, снижается. Содержание НА в крови изменяется в соответствии с направленностью сдвигов вегетативного тонуса. Через 3—4 ч после введения соли лития увеличивается экскреция А, ДА и особенно ДОФА, а в более поздние сроки — экскреция ДОМК и ВМК. Существенных изменений содержания 5-ОТ в крови не отмечается, однако наблюдается стойкое повышение содержания его метаболита — 5-ОИУК.

Таким образом, при сравнении данных экспериментов на животных и результатов исследований влияния лития, проведенных на здоровых людях, обнаруживается общая направленность биоэлектрических сдвигов в сторону замедления и синхронизации биопотенциалов в коре мозга. Что касается содержания биогенных аминов в крови (НА и 5-ОТ), то сдвиги их уровня во многом зависят от индивидуальных особенностей испытуемых и коррелируют с изменениями тонуса периферической вегетативной нервной системы, возникающими в результате центрального действия лития.

У больных циркулярной депрессией с выраженным аффективным напряжением и анксиозными явлениями в клинической картине под влиянием принятого лития наблюдается изменение церебрально-соматических процессов в сторону кратковременной нормализации. При этом происходит ослабление процесса десинхронизации и появление синхронизированного  $\alpha$ -ритм в ЭЭГ, что, очевидно, свидетельствует о снижении активирующих влияний мезодиэнцефальных отделов ретикулярной формации и повышении активности синхронизирующих структур мозга. Указанные изменения биоэлектрической деятельности коры мозга сопровождаются снижением периферического вегетативного тонуса, уровня



НА в крови и моче, улучшением самочувствия у некоторых больных.

В отличие от здоровых испытуемых у больных МДП стимуляция синтеза КА происходит на фоне повышенного образования ДА и в более поздние сроки (вторая порция суточной мочи). Определяемое увеличение содержания ДОМК во всей суточной моче может быть связано с усилением интранейронального распада, что, в свою очередь, возможно, обусловлено повышенным обратным захватом медиатора в нервных окончаниях, торможением его освобождения из нейронов, увеличенной активностью МАО и другими факторами. Все эти эффекты в конечном итоге могут привести к уменьшению содержания НА в рецепторах, т. е. к снижению катехоламинергической активности. У тревожных больных, кроме того, введение соли лития вызывает повышение и нормализацию уровня 5-ОТ и 5-ОИУК в крови, с чем, как отмечалось, некоторые исследователи связывают повышение эмоционального тонуса.

Таким образом, полученные данные позволяют рекомендовать лечение солями лития не только больных с маниакальными состояниями, но и с тревожно-ажитированными формами депрессии. Особый интерес представляет исследование обмена биогенных аминов (КА и 5-ОТ), проведенное Л. С. Ушеренко [139], при хроническом введении (от 1 до 5 лет) солей лития с профилактической целью больным МДП в период ремиссии. У 48 больных из 69 рецидивов психоза не возникало. Систематически проводился контроль за концентрацией лития в сыворотке крови (поддерживалась концентрация 0,6—1,2 ммоль/л).

Проведенные исследования показали, что при регулярном приеме углекислый литий, существенно не изменяя выделение КА (А и НА), значительно увеличивает экскрецию ДА и особенно ДОФА, а также продуктов метаболизма КА—ДОМК и ВМК. В меньшей степени изменяется обмен 5-ОТ. Следует полагать, что длительное применение соли лития поддерживает содержание НА и А на уровне нормы, что, возможно, достигается стимуляцией синтеза их предшественника ДОФА, несмотря на повышение обменного превращения КА. Подобного рода изменения в обмене КА особенно четко проявляются у больных с биполярным типом течения МДП и, по-видимому, являются одним из механизмов, предупреждающих возникновение рецидива психоза.

Результаты этих исследований могут быть использованы для предсказания течения психоза. Так, если у больных МДП, принимающих соли лития в период ремиссии, увеличивается экскреция НА при отсутствии изменений интенсивности его обменного превращения, то, несмотря на удовлетворительное психическое состояние, в ближайшем будущем следует ожидать развития маниакальной фазы. Наоборот, если в период ремиссии уровень НА в моче снижается или находится на самых низких границах нормы, то в дальнейшем может развиваться депрессивная фаза психоза.



Учитывая все сказанное выше о влиянии лития на биологические процессы в организме, можно сделать вывод о том, что профилактическое действие солей лития связано с их нормализующим влиянием на функциональное состояние гипоталамических и лимбических структур, а также с непосредственным воздействием на те соматовегетативные нарушения, которые возникают в период ремиссии благодаря несовершенству механизмов центральной регуляции. Влияние лития на систему саморегуляции гомеостаза у больных в ремиссии, по-видимому, предохраняет организм от резких и выраженных сдвигов вегетативной направленности висцеро-эндокринных и обменных изменений — как в сторону парасимпатикотонии в предприступный период, так и особенно в сторону развития симпатикотонического синдрома, на фоне которого развиваются аффективные расстройства (мания или депрессия).

#### МЕТОДИКА ПРИМЕНЕНИЯ СОЛЕЙ ЛИТИЯ

Профилактическое применение лития показано больным МДП с биполярным и монополярным типами течения заболевания независимо от пола, возраста и давности заболевания, а также при рекуррентной шизофрении, циркулярной форме эпилепсии и других психозах. Критериями эффективности превентивного лечения являются: уменьшение частоты приступов, сокращение их длительности, увеличение продолжительности светлых промежутков, более легкая степень проявления психопатологической симптоматики в период приступов. Наиболее выраженный профилактический эффект отмечается примерно через год — у большинства больных приступы исчезают полностью. У части больных (25—35 %) психические нарушения хотя и возникают, но в такой легкой форме, что они не требуют госпитализации. В рудиментарной форме приступы продолжаются несколько дней, реже недель. Хуже поддаются профилактике литием больные с непрерывным (циркулярным) типом течения заболевания. Однако при продолжении применения лития (в течение 1,5—2 лет) интенсивность заболевания значительно снижается: больные, ранее постоянно находившиеся в больнице, выписываются и возобновляют трудовую деятельность. В большинстве случаев профилактическое применение лития приносит безусловную пользу больным, восстанавливая, в частности, уверенность в завтрашнем дне.

При литиевой терапии и профилактике следует учитывать близость максимальной терапевтической и минимальной токсической доз препарата. Вот почему при применении лития и врачи и больные должны неукоснительно придерживаться двух основных принципов: строгий учет соматических противопоказаний и постоянный контроль за содержанием лития, что, с одной стороны, предотвращает интоксикацию, а с другой — обеспечивает адекватную и наиболее эффективную концентрацию препарата в организме.



Профилактику литием лучше начинать в период ремиссии, а в условиях стационара — в период спада маниакальных состояний или ослабления депрессивной симптоматики. Начинают с минимальных суточных доз (0,5—0,6 г углекислого лития). Половина суточной дозы дается утром, вторая половина — вечером с таким расчетом, чтобы промежуток между приемами был равен примерно 12 ч. Препарат лучше принимать после еды в таблетках или капсулах, чтобы избежать раздражающего его действия на слизистую желудка. Кроме углекислого лития применяется оксид лития, а также пролонгированные формы карбоната лития (литий-ретард, микалит и др.). Первое определение концентрации лития в сыворотке крови (обычно достаточно 3—5 мл) проводится через две недели. Если концентрация лития недостаточна, увеличивают его суточную дозу до 1,2 г и вновь проверяют его концентрацию в сыворотке крови через две недели регулярного приема. Повторный контроль за содержанием лития позволяет подбирать дозу, которая создает концентрацию в сыворотке крови 0,5—1,2 ммоль/л. Оптимальная амплитуда находится в пределах от 0,6 до 0,9 ммоль/л. Такая концентрация обеспечивает профилактический эффект, а также позволяет избежать побочных токсических явлений. В последующие полгода концентрацию лития определяют один раз в месяц. После установления стабильной концентрации лития в сыворотке крови возможен более редкий контроль с интервалами между исследованиями 2—3 месяца и более. Контроль каждый раз следует производить через 8—10 ч после последнего приема лития (лучше утром перед первым приемом препарата) и натощак. При необходимости сыворотку крови можно пересылать в плотно закрытой (запаянной) пробирке в течение суток, а на более длительные сроки — только в замороженном виде.

Противопоказаниями к применению соли лития являются прежде всего заболевания почек с нарушением их выделительной функции, болезни щитовидной железы и других эндокринных желез, холециститы, аллергические расстройства, выраженные нарушения обмена веществ, заболевания сердечно-сосудистой системы (со стойкими нарушениями кровообращения и ритма сердечной деятельности) и начинающаяся катаракта (чаще у пожилых людей). Не рекомендуется назначать литий беременным (особенно до 3 месяцев), а также кормящим матерям, поскольку литий выделяется с молоком в значительных концентрациях. Если наступила беременность у лиц, принимающих литий, то его немедленно нужно отменить. Не следует назначать литий детям до 12 лет.

Основным противопоказанием для длительного применения солей лития является нарушение выделительной функции почек. Если в анамнезе больных установлена почечная патология, то кроме клинических анализов крови и мочи нужно определить остаточный азот крови. Гломерулонефрит и пиелонефрит являются абсолютными противопоказаниями для профилактики литием. Вот



почему перед назначением профилактического приема солей лития рекомендуется осмотр больных терапевтом, а также эндокринологом и офтальмологом (особенно пожилых).

В первые дни регулярного приема лития, особенно при быстром наращивании его доз, у больных могут наблюдаться побочные диспептические и дизурические явления (сухость во рту, тошнота, рвота, понос, боли в животе, полиурия, учащение мочеиспускания), а также повышенная утомляемость, мышечная слабость, иногда сонливость, тремор рук, головокружение, дизартрия и др. Эти явления адаптации организма к препарату носят временный характер и обычно через несколько дней проходят без какой-либо коррекции. Указанные нарушения обусловлены особенностями абсорбции лития и возникают во время повышения его концентрации в крови. Обычно они проходят, когда устанавливается определенное равновесие между концентрацией лития в плазме и тканях. В некоторых случаях при значительной выраженности указанных побочных явлений следует приостановить увеличение дозы или же временно снизить суточную дозу препарата с последующим медленным ее повышением. Как правило, у абсолютного большинства больных удается преодолеть эти, так называемые ранние побочные эффекты действия лития, и в дальнейшем они хорошо адаптируются к нему.

Профилактическое применение лития следует осуществлять многие годы. Периодически один-два раза в год необходимо делать общий анализ мочи, чтобы своевременно обнаружить заболевания почек, которые могут возникнуть и по другим причинам, независимо от профилактического приема солей лития. При возникновении интеркурентных острых инфекционных и соматических заболеваний доза лития снижается на 50 % в период болезни или отменяется полностью в случае высокой температуры и тяжелого общего состояния. Дозу лития необходимо также снижать или временно отменять при возникновении желудочно-кишечных заболеваний и отравлений, сопровождающихся поносом и рвотой, что ведет к обезвоживанию организма, и как следствие, — к увеличению концентрации лития в плазме крови. Не следует применять литий вместе с диуретиками, понижающими уровень натрия в крови, поскольку в этих случаях увеличивается реабсорбция лития в почках, что может привести к токсическим концентрациям его в организме.

Во время профилактики литием у больных может возникать полидипсия, при которой рекомендуется ограничение приема воды и замена ее калорийными напитками (соки, компоты). С целью предупреждения интоксикации пища больных не должна быть малосолевой, поскольку недостаточное поступление поваренной соли ведет к задержке выделения лития из организма.

Если в процессе профилактического применения лития возникает рецидив депрессии, дозу при тревожных состояниях не изменяют, а при меланхолии обычно снижают примерно на 30—50 % и, как правило, подключают антидепрессанты. При рецидиве ма-



нии доза лития повышается до 1,2—1,8 г/сут, при необходимости назначают нейролептики.

При длительной терапии литием могут возникать поздние побочные эффекты. Появление их связано с передозировкой препарата и обусловлено интоксикацией организма. Обычно в этих случаях концентрация лития в плазме превышает 1,5 ммоль/л и побочные эффекты фактически являются осложнениями. На первый план выступают симптомы со стороны центральной нервной системы: вялость, сонливость, головокружение, шум в ушах, тремор. При нарастании интоксикации возникают фибриллярные подергивания отдельных мышц, атаксия, дизартрия, гиперрефлексия, эпилептиформные припадки. В дальнейшем сонливость сменяется оглушением, переходящим в продолжительную кому, иногда с летальным исходом. Наряду с этим отмечаются диспептические и дизурические расстройства — потеря аппетита, жажда, сухость во рту, тяжесть в области желудка, понос, полиурия, которая в тяжелых случаях сменяется анурией.

Больные с литиевой интоксикацией нуждаются в интенсивном лечении и специальном уходе. При подозрении на интоксикацию следует немедленно провести определение концентрации лития в сыворотке крови. Если она выше 1,5 ммоль/л, препараты лития отменяются. Лечебные мероприятия направлены на увеличение диуреза и выделения лития почками. С этой целью назначается капельное вливание физиологического раствора поваренной соли (в количестве 1—2 л в первые 6—10 ч) внутривенно, а также 5 %-ного раствора бикарбоната натрия. Даются сердечные и стимулирующие препараты, в частности вводится эуфиллин (1—2 мл 24 %-ного раствора внутримышечно) как средство, улучшающее почечный кровоток, увеличивающее диурез и выделение электролитов почками. Показаны мочегонные препараты в сочетании с гидрокарбонатом натрия. При треморе назначают  $\beta$ -блокаторы (анаприлин, обзидан, индерал). Обращается внимание на профилактику легочных осложнений. При очень тяжелых состояниях с анурией рекомендуется гемодиализ.

В последние годы многие авторы в связи с многолетней литиевой профилактикой отмечают у больных более стойкие побочные эффекты, которые выражаются в комплексе расстройств эндокринной (прежде всего в виде дисфункции щитовидной железы, а также несахарного мочеизнурения) и вегетативной нервной системы, в аллергических нарушениях (дерматиты), расстройствах сердечного ритма (экстрасистолы, поперечные блокады и др.), гиперкинезах, экзофтальме. При появлении первых признаков указанных осложнений больному необходима консультация терапевта и назначение соответствующей симптоматической терапии. Если, несмотря на лечение, побочные явления становятся более выраженными, показано снижение доз солей лития, а иногда даже его отмена.

При длительной профилактике литием у больных, особенно перенесших в прошлом маниакальные приступы, может возник-



нать своеобразное ощущение бесцветности окружающего, вялости, равнодушия, индифферентности, снижение желания к той или иной деятельности. Одновременно у них наблюдаются смягчение характерологических особенностей, большая терпеливость, добродушие.

Важнейшими принципами профилактики литием является всестороннее обследование больного при назначении препарата и постоянный контроль за его концентрацией в сыворотке крови в течение многих лет. При соблюдении этих двух принципов наблюдается наибольшая профилактическая эффективность действия солей лития и в значительной мере снижается возможность возникновения побочных его эффектов и осложнений. При отсутствии рецидивов психоза в течение пяти лет применения лития можно начать постепенное в течение нескольких (двух-трех) лет снижение его доз — также под контролем концентрации лития в крови и при учете клинических сдвигов. При этом в первые годы рекомендуется (при четкой сезонности возникновения психотических приступов) волнообразное снижение доз лития в летний и зимний сезоны, повышение до прежних дозировок весной и осенью. При отсутствии даже стертых приступов психоза соль лития постепенно можно отменить.

Весьма полезными в этих случаях является контроль не только за концентрацией лития в крови, но и за экскрецией НА с мочой — особенно в весенний и осенний периоды. Как отмечалось, увеличение выделения НА при отсутствии изменений интенсивности его обменного превращения увеличивает риск возникновения в ближайшем будущем маниакальной фазы МДП. При наличии указанных изменений больным рекомендуется применение солей лития в комбинации с терапевтическими дозами аминазина (тизерцина, галлоперидола или триседила) в виде короткого курса (1,5—2 недели). Если же во время ремиссии выделение НА с мочой снижается или находится на нижней границе нормы, следует ожидать развития депрессивного приступа психоза. Целесообразно назначить прием одновременно с солями лития трициклических антидепрессантов (пиразидола, амитриптилина, мелипрамина, азафена и др.).

#### ДРУГИЕ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

При наличии противопоказаний к назначению литиевой профилактики рекомендуется проводить профилактические мероприятия по методу П. В. Бирюковича, либо использовать другие лекарственные средства, обладающие профилактическим эффектом при аффективных психозах. В частности, при отсутствии соматических противопоказаний рекомендуется длительный (многолетний) прием финлепсина (карбамазепина, тегретола, стазепина), обладающего профилактическим литиеподобным эффектом в дозе 300—800 мг и более в сутки (2—3 приема). Финлепсин в тех же



дозах оказывает и антидепрессивное действие. Максимальная суточная доза финлепсина, применяемого с профилактической целью, не должна превышать 1200 мг. Вместо финлепсина в ряде случаев рекомендуется [61] применение конвулекса (вальпроата натрия) в тех же дозировках, т. е. 300—1200 мг/сут.

Следует отметить, что профилактическим эффектом обладает, по-видимому, соль янтарной кислоты (сукцинат натрия). Согласно данным экспериментов на животных, проведенных в лаборатории в последние годы, сукцинат натрия, введенный в брюшную полость в дозе 10 мг (0,2 мл 5 %-ного раствора) на 100 г массы тела, оказывает адаптогенное воздействие на организм, способствуя процессу нормализации в системе нейрогуморальной регуляции, несмотря на эмоционально-стрессовую ситуацию.

Следовательно, сукцинат натрия наиболее эффективен при стрессах, для которых характерно значительное снижение содержания КА в крови. Менее выражено его профилактическое действие при стрессах, вызывающих значительную стимуляцию симпатико-адреналовой системы организма, значительный выброс в кровь гормонов и медиаторов.

Большое значение имеют организационные вопросы профилактики МДП, особенно солями лития, преемственность между диспансером и больницей, регулярное наблюдение за больным со стороны врачей, имеющих опыт профилактического применения солей лития и других препаратов; весьма важен хороший контакт между врачом, больным и его родственниками. Больные и их родственники должны точно уяснить, что соли лития, а также другие препараты следует принимать даже при хорошем общем самочувствии и нормальном настроении, так как они предотвращают возникновение новых приступов, а не излечивают психоз, в чем и заключается смысл их применения.



## ТЕРАПИЯ ДЕПРЕССИЙ

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Для лечения депрессивных состояний еще 30 лет назад применялись общеукрепляющие средства (препараты железа, фитин и пр.), успокаивающие препараты (бромиды, сульфат магния, препараты валерианы, пустырник и др.), препараты опия, а при тяжелых формах депрессии широко назначалась электроконвульсивная терапия (ЭКТ).

Возможности терапии депрессий значительно расширились с 1957 г., когда почти одновременно было открыто антидепрессивное действие сразу двух препаратов — тофранила (имипрамина, мелипрамина) и ипрониазида — ингибитора МАО. Однако несмотря на то что к настоящему времени создан целый ряд антидепрессивных препаратов, проблема лечения депрессивных состояний еще далеко не разрешена.

Широкое распространение получили две основные группы антидепрессантов: ингибиторы МАО и трициклические препараты. Наиболее эффективным для лечения эндогенных депрессий в группе ИМАО оказался ипризид (ипрониазид), а также марплан (беназид), ниламид (ниамид), фенелзин (фелазин), катрон (фенизин), трансамин (транилципромин).

В последнее время для лечения депрессий широко применяются трициклические антидепрессанты — мелипрамин (имипрамин, тофранил), амитриптилин (триптизол), десметилимипрамин, энсидол и др. Согласно современным представлениям, антидепрессанты не обладают специфическим фармакологическим действием. Их терапевтическая активность обусловлена совокупностью эффектов, присущих разным классам лекарственных веществ: адренопозитивного, холинонегативного, противорезерпинного и транквилизирующего. Причем ни один из указанных эффектов не определяет полностью антидепрессивное влияние. Все же главным в психотропном действии любого антидепрессанта является определенное соотношение адреносенсибилизирующего и адренолитических эффектов, первый из которых определяет тимоаналептическое, а второй — транквилизирующее влияние. Воздействие любого антидепрессанта складывается из тимоаналептического (собственно антидепрессивного), седативного, стимулирующего эффектов. Вот почему все антидепрессанты можно



условно разделить на группу стимуляторов и седатиков. Наличие транквилизирующего компонента обеспечивает высокий терапевтический эффект антидепрессанта при ажитированных состояниях. Антидепрессанты с выраженным энергизирующим действием успешно применяют при меланхолических, анергических, анестетических, астенических и нерезко выраженных тревожно-депрессивных состояниях.

Деление антидепрессантов на ИМАО и трициклические препараты длительное время удовлетворяло запросам психофармакологии. Однако в последние годы получен ряд антидепрессантов четырехциклического строения (пиразидол, мапротилин, миансерин и др.), бициклической структуры (номифенин, кароксазон и др.), а также препараты, в структуре которых нет ни трициклических, ни других конденсированных циклических систем. Из них к группе антидепрессантов-стимуляторов относят [3, 5, 129] трициклические препараты: мелипрамин (имипрамин), анафранил (кломипрамин), траусабун (мелитрацен), поверил (диабензепин), нортриптилин, агедал (нокситриптилин), хлорацизин; ингибиторы МАО: нуредаль (нналамид) и трансамин (транилципромин); бициклический препарат индопан. В группу антидепрессантов-седатиков включены трициклические препараты: амитриптилин, протиаден (досулепин), тримепрамин (тримипрамин), фторацизин, азафен и инсидон (опипрамокс). У пиразидола (препарата четырехциклической структуры) тимолептическое действие сочетается как со стимулирующим (при заторможенных депрессиях), так и с седативным (при тревожных состояниях).

Основываясь на представленной классификации антидепрессантов, при назначении препарата следует учитывать, какой компонент (тоскливость, угнетенность, заторможенность или тревога, страх, явления ажитации) преобладает в клинической картине депрессии, и выбирать соответственно тот антидепрессант, который наиболее показан в каждом отдельном случае.

Экспериментальные и клинические исследования показывают, что антидепрессанты обычно быстро проникают в кровь из желудочно-кишечного тракта и относительно быстро выводятся из нее, поступая в органы и ткани. Концентрация препарата в тканях мозга может зависеть от ряда факторов: дозы, концентрации в крови, времени прохождения препарата через гемато-энцефалический барьер и др. В крови и тканях органов (в том числе мозга) обнаруживаются неизмененные соединения препаратов и продукты их метаболизма. Поскольку некоторые метаболиты обладают фармакологической активностью, то лечебный эффект следует рассматривать как результат суммарного действия самого антидепрессанта и его активных метаболитов. В то же время нужно учитывать, что антидепрессанты и их метаболиты быстро и в большом количестве связываются с белками плазмы крови (преимущественно с кислотными гликопротеидами и липопротеидами). Фармакологически же активной является только свободная (несвязанная) их фракция. Содержание несвязанной фрак-



ции, например, трициклических антидепрессантов, по данным литературы, составляет у разных больных от 5,4 до 23 % общего содержания в плазме крови.

Изучение механизмов центрального действия антидепрессантов вскоре после их открытия в 60-х годах позволило установить влияние их на нейрохимические процессы в мозге. Так, введение животным ипрониазида способствует повышению содержания в мозге НА и 5-ОТ. Вызываемое резерпином уменьшение в мозге содержания моноаминов снималось или предупреждалось введением ипрониазида. В дальнейшем было доказано, что антидепрессивное действие этого и других ингибиторов МАО связано с вызываемым ими торможением ферментативного распада НА и 5-ОТ и увеличением содержания указанных нейромедиаторов в центральной нервной системе [348].

Механизм действия трициклических антидепрессантов также оказалось возможным объяснить влиянием на моноаминэргические процессы в мозге. Установлено, что антидепрессанты этой группы осуществляют тормозящее влияние на обратный нейрональный захват моноаминов и таким образом повышают их концентрацию в синаптической щели, что должно усиливать их действие на постсинаптические рецепторы [291]. Однако в дальнейшем было обнаружено, что на основе этих представлений, получивших широкое признание, далеко не всегда удается объяснить механизм действия других синтезированных в настоящее время антидепрессантов. В последние годы появился ряд новых препаратов, оказывающих достаточно выраженное антидепрессивное действие, но не являющихся ингибиторами МАО и мало влияющих или не влияющих вовсе на обратный нейрональный захват моноаминов. К таким «атипичным» антидепрессантам относятся препараты разных химических групп: трициклические соединения (иприндол), четырехциклические (миансерин), бициклические (тразадон) и др. Согласно отдельным сообщениям, имеющимся в литературе, упомянутые препараты оказывают действие на пре- и постсинаптические рецепторы, на циклические мононуклеотиды и другие звенья передачи нервного возбуждения, однако окончательно механизм их действия не установлен.

Дж. Мей [326] на основе современных данных о механизмах наиболее известных и клинически эффективных антидепрессантов разделяет их на пять групп: ингибиторы захвата норадреналина и серотонина (трициклические антидепрессанты, виллоксалин); ингибиторы МАО; дофаминомиметики (номифензин); антагонисты серотонина (миансерин, тразадон, данитрацен, пизотифен); препараты неизвестного механизма действия (иприндол и др.). Первые три группы имеют общий механизм действия, вызывая активацию нейромедиальной передачи. Не исключено, что действие препаратов четвертой группы (антагонистов серотонина) носит такой же характер, так как уменьшение серотонинэргической активности сдвигает равновесие в сторону повышения активности адренергической системы. Что касается препаратов



пятой группы (иприндола и других «атипичных» антидепрессантов), то механизм их влияния полностью еще не выяснен.

До настоящего времени весьма сложной остается проблема — каким образом воздействие антидепрессантов на центральную нервную систему, основанное на формировании определенных химических связей с медиаторными системами мозга, трансформируется в изменения психической активности, эмоциональных переживаний, процессов мышления. Совершенно очевидно, что механизм воздействия психотропных препаратов ни в коей мере не может быть понят только на основе экспериментальных данных о нейрохимических процессах синтеза и обратного захвата медиаторов, воздействиях на пре- или постсинаптические рецепторы без учета сложных интегративных изменений (в том числе межполушарных) в головном мозге и сдвигов в системе саморегуляции организма.

#### **ВЛИЯНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НА ГОМЕОСТАТИЧЕСКИЕ СДВИГИ ПРИ ДЕПРЕССИИ**

Значительный клинический опыт применения антидепрессантов, получивший отражение в многочисленных публикациях, а также наши наблюдения безусловно свидетельствуют о положительном их лечебном эффекте при депрессивных состояниях, что выражается в большинстве случаев в довольно быстром смягчении депрессивной симптоматики, улучшении самочувствия, редукции аффектов тревоги, страха, тоски, чувства безысходности, бредовых идей; повышается настроение, нормализуются психические функции и двигательная активность, появляется бодрость, уверенность в себе.

В то же время определился ряд общих клинических закономерностей отрицательного характера, которые наблюдаются при применении антидепрессивных препаратов. Прежде всего обращает на себя внимание, что сокращение продолжительности депрессивных фаз под влиянием антидепрессантов приводит к укорочению длительности ремиссий и увеличению частоты приступов, вследствие чего общее время болезненного состояния (при периодическом течении психоза) нередко остается примерно таким же, как до лечения антидепрессантами. Один из наших пациентов по этому поводу заявил: «Лучше я выдержу свои 2,5—3 месяца депрессии без лечения, чем буду страдать несколько раз в течение года».

В других случаях более легкое течение приступа благодаря положительному действию антидепрессантов, но применяемых в недостаточной терапевтической дозе, может вести к затягиванию депрессии. Под влиянием антидепрессантов утрируется циркулярность в проявлении психоза либо впервые возникает противоположная фаза (при периодических формах депрессии и некоторых ее вариантах). Наиболее значительный терапевтический эф-



фekt обнаруживается при первичном применении того или иного антидепрессанта. Повторное (особенно многократное) назначение того же препарата ведет к снижению или даже к утрате его терапевтического действия. При замене же одного антидепрессанта другим (в процессе лечения) терапевтическая активность последнего выражена меньше, чем без предварительного приема иных антидепрессантов. Наконец, у больных, многократно лечившихся антидепрессантами, даже в периоды отсутствия психоза наблюдаются прежде не свойственные им колебания настроения, раздражительность, эпизоды беспричинной тоски, тревоги, немотивированных опасений и деперсонализационных переживаний. Нарушенным остается сон, бывают обильные и яркие сновидения, отсутствует чувство сна. Нередко на фоне стертых депрессий на передний план выступают разнообразные соматические и соматовегетативные «маски»: мигрень, кардиалгия, желудочно-кишечные расстройства, нарушения менструального цикла, явления вегетососудистой дистонии и др.

Все эти особенности клинического применения антидепрессантов свидетельствуют, очевидно, о преимущественно симптоматическом их воздействии на депрессивные состояния, вызывающем главным образом нормотимические сдвиги у больных, и меньшим их влиянии на патогенетические механизмы психоза.

Проведенное П. В. Бирюковичем и его соавт. [34] изучение в сравнительном аспекте влияния ипразида и мелипрамина на эндокринные, соматовегетативные и обменные процессы у депрессивных больных показало, что к концу лечения, несмотря на примерно одинаковый положительный терапевтический эффект, у обеих групп испытуемых артерио-венозная разница содержания сахара нормализуется лишь в 21,1 % случаев, у подавляющего большинства (70,9 %) она остается низкой, нулевой или отрицательной. Ипразид оказался несколько эффективнее в отношении нормализации этого показателя, чем мелипрамин. Так, при лечении ипразидом артерио-венозная разница, характеризующая степень использования сахара тканями, нормализовалась в 40 % случаев, а при назначении мелипрамина — в 21,4 %.

Как отмечалось, у больных в депрессивной фазе МДП увеличивается содержание пировиноградной кислоты в крови и моче, наблюдаются явления кетоза (кетонемия, кетонурия), снижение резервной щелочности крови, и определяется низкий дыхательный коэффициент. При лечении с положительным терапевтическим эффектом как ипразидом, так и мелипрамином отмеченные показатели существенно (статистически достоверно) не изменяются, т. е. не нормализуются, а кетонурия и экскреция пировиноградной кислоты даже увеличиваются. Иначе говоря, при наступлении ремиссии под влиянием антидепрессантов у больных МДП сохраняются те же явления (что и при депрессии) кетоза, тенденции к ацидотическому сдвигу, а также недостаточное окисление пировиноградной кислоты — одного из основных продуктов анаэробного цикла обмена углеводов.



В бóльшей степени влияние ипразида и мелипрамина сказывается на функциональной активности щитовидной железы (по данным исследования интенсивности поглощения радиоактивного йода) в сторону как стимуляции при явлениях гипофункции, так и угнетения — при гиперфункции. Причем ипразид вызывает большее стимулирующее действие, чем мелипрамин. Следовательно, оба препарата обладают определенным нормализующим действием, однако эффективность ипразида более выражена. Мелипрамин у некоторых больных может оказывать даже тормозящее влияние при нормальной функциональной активности щитовидной железы и наличии положительного терапевтического эффекта. В тех случаях, когда при лечении этими антидепрессантами наступает переход в противоположную маниакальную фазу, уровень функциональной активности щитовидной железы еще не отражает наступившего изменения в организме больного — в отличие от более лабильных показателей экскреции стероидов и особенно катехоламинов.

По данным С. П. Зелинского [34, 31], наиболее общим в действии антидепрессантов (ипразида, мелипрамина, трансамина) является снижение экскреции 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов; однако при низком исходном уровне их выделение под влиянием антидепрессивных препаратов повышается. При положительном терапевтическом эффекте достигается относительная нормализация функции коры надпочечников; уменьшается число больных с крайне высокими и низкими показателями. Ввиду преобладания больных с повышенной начальной экскрецией стероидов влияние антидепрессантов выражается в тормозящем эффекте. Исключение составляют больные, у которых наблюдается переход в противоположную фазу. У последних отмечается закономерное повышение экскреции стероидов во время лечения еще до наступления маниакального состояния. В бóльшей мере снижают экскрецию стероидов мелипрамин и триптизол (амитриптилин), в меньшей — трансамин. Следовательно, все перечисленные антидепрессанты не обладают в отношении коры надпочечников специфическим регулирующим ее активность действием, т. е. способностью угнетать или стимулировать ее функцию в зависимости от химической структуры препарата.

Наибольший эффект воздействия антидепрессантов на депрессивных больных выражается в изменениях обмена биогенных аминов (КА и 5-ОТ). Как отмечалось, ипразид является ингибитором МАО. В настоящее время установлено, что существуют разные формы МАО, различающиеся по свойствам и способности дезаминировать различные моноамины. Так, МАО типа А избирательно дезаминирует 5-ОТ, НА и норметадреналин, а специфическими субстратами для МАО типа Б являются  $\beta$ -фенилэтиламин и бензиламин. Дофамин, тирамин, триптамин дезаминируются обоими типами МАО. Их соотношение варьирует в разных областях мозга: в дофаминергических отделах мозга преобладает МАО типа Б, в коре — МАО типа А; в целом содержание МАО



типа Б составляет в мозге около 80 %. По некоторым данным литературы под влиянием ипразида повышается возбудимость и реактивность коры и ряда подкорковых образований мозга, что связывают с угнетением МАО и усилением влияния на центральную нервную систему накапливающихся при этом биогенных аминов. Вопрос о том, какой из моноаминов (НА, ДА или 5-ОТ) играет основную роль в тимоаналептическом эффекте у депрессивных больных, остается во многом дискуссионным.

Согласно данным литературы и результатам исследований, проведенных в нашей лаборатории, ипразид влияет не только на обмен КА и 5-ОТ в головном мозге, но и на некоторые обменные и вегетоэндокринные процессы в организме. Так, под влиянием ипразида изменяется обмен аммиака в центральной нервной системе и активируется процесс включения его в белки, повышается активность сукцинатдегидрогеназы — важного компонента цикла трикарбоновых кислот, увеличивается содержание гликогена и интенсивность внедрения меченой глюкозы в гликоген и др.

Проведенные Л. С. Ушеренко [214, 34] исследования показали, что у больных с меланхолическим синдромом и низким исходным уровнем НА и ДА при положительном терапевтическом эффекте их выделение повышается до верхней границы нормы. При низкой экскреции НА и высокой экскреции ДА у больных с тревожно-меланхолическим синдромом под влиянием ипразида увеличивается выделение НА и снижается экскреция ДА (в среднем по группе отмечается сдвиг в сторону уменьшения ДА — с  $652 \pm 75$  до  $527 \pm 68$  мкг/сут ( $p < 0,05$ )). Понижается также концентрация ВМК в моче. У тревожных больных с повышенным исходным уровнем НА выделение НА, ДА и ВМК снижается с тенденцией к нормализации.

Исследования, проведенные в процессе лечения ипразидом, свидетельствуют о значительных колебаниях экскреции НА (особенно у больных с меланхолическим синдромом). Эти колебания часто носят волнообразный характер по типу «двухфазной кривой», причем вершина второй фазы либо совпадает с появлением устойчивого клинического эффекта, либо предшествует ему. При тех формах депрессии, при которых имеется несоответствие между сниженным уровнем НА и высоким уровнем ДА, в начале лечения ипразидом значительно снижается содержание последнего, однако при дальнейшем лечении экскреция ДА изменяется, причем у большинства больных — синхронно с вершиной «второй норадреналиновой фазы», по-видимому, отражая уже иной характер отношений между ДА и НА. Наконец, у тревожных больных с повышенным исходным уровнем НА в процессе лечения ипразидом также обнаруживаются значительные колебания экскреции КА с тенденцией к нормализации с наступлением ремиссии.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что ингибитор МАО — ипразид — при лечении депрессивных больных вызывает нормализацию экскреции НА (независимо от его исходного уровня), что свидетельствует о наступлении у больных нормоти-



мического эффекта. Однако он мало или совсем не влияет на висцеро-вегетативные и особенно на обменные процессы в организме больных.

В отношении мелипрамина (имипрамина, тофранила) — представителя группы трициклических антидепрессантов, по-видимому, справедлива получившая широкое распространение точка зрения, согласно которой механизм их действия определяется ингибирующим влиянием на обратный нейрональный захват 5-ОТ и НА, что ведет к их накоплению с тимолептическим эффектом и повышением психомоторной активности.

Проведенные в лаборатории исследования показывают, что мелипрамин оказывает большее стимулирующее влияние на экскрецию КА, чем ипразид. Так, у больных с меланхолическим синдромом и весьма характерным снижением экскреции КА (особенно НА и ДА) уже через 4 ч после введения препарата отмечается увеличение в моче концентрации НА, А, ДА и ДОФА (в среднем в 2 раза) и снижение выделения метаболита КА — ВМК. Указанная направленность в изменении обмена КА наблюдается и при длительном применении мелипрамина с лечебной целью у депрессивных больных со сниженным исходным уровнем НА. Причем при ежедневном приеме мелипрамина в суточной дозе 100—300 мг отмеченные биохимические сдвиги опережают улучшение настроения, а также процессы нормализации высшей нервной деятельности. Довольно типичной биоэлектрической реакцией на введение мелипрамина является генерализованная десинхронизация биотоков мозга нередко в сочетании с билатерально-синхронными пароксизмами 0-волн в височных отделах мозга. По мере развития нормотимических изменений происходит нормализация ЭЭГ и высшей нервной деятельности.

У больных с тревожно-меланхолическим синдромом, для которых характерна низкая экскреция НА и высокая — ДА, под влиянием мелипрамина происходит повышение выделения НА в пределы нормы и снижение — ДА, хотя и менее выраженные, чем при лечении ипразидом. В целом в этой группе больных для действия мелипрамина характерно усиление превращения ДА в НА, что указывает на интенсификацию биосинтеза медиатора. У больных с высоким эффективным напряжением, анксиозными явлениями и высоким уровнем НА изменения в выделении КА статистически недостоверны. Следовательно, мелипрамин мало изменяет выделение НА при его высоком уровне у больных, т. е. в отличие от ипразида он не оказывает ингибирующего влияния на экскрецию КА. Клинически это выражается в том, что у таких больных через незначительное время после выхода из приступа вновь ухудшается состояние, резко возрастают аффективное напряжение, симпатический тонус и наблюдается переход в маниакальное состояние. Так, у четырех больных из пяти, у которых после лечения мелипрамином отмечалось развитие маниакального состояния, определялся высокий исходный уровень экскреции КА. Уменьшение же интенсивности распада КА, т. е. снижение выделения ВМК к концу лечения, про-



исходит независимо от исходного содержания НА. Колебания экскреции КА, наблюдаемые при лечении ипразидом, в процессе терапии мелипрамином выражены меньше.

Таким образом, результаты этих исследований позволяют сделать вывод о том, что повышение экскреции НА может наблюдаться не только в результате торможения реабсорбции медиатора нервными окончаниями, но и вследствие интенсификации синтеза КА, о чем свидетельствует и высокий уровень ДА в моче как во время, так и к концу лечения мелипрамином. В то же время торможение реабсорбции НА нервными окончаниями приводит к его повышенной инаktivации под действием КОМТ, на что указывает сниженное выделение ВМК.

Сходное действие на обмен биогенных аминов у депрессивных больных оказывает дезипрамин (петилил, норпран и др.). Этот препарат проявляет преимущественное блокирующее действие на обратный захват НА, меньше блокирует захват 5-ОТ. По спектру фармакологической активности он близок к мелипрамину, но оказывает более сильное, по данным литературы, антирезерпиновое, адренопотенцирующее и антисеротониновое действие, вместе с тем препарат обладает меньшей антихолинергической активностью.

Дезипрамин назначался больным с меланхолическим синдромом и выраженными явлениями психомоторной заторможенности. При положительном терапевтическом эффекте дезипрамина отмечается усиление возбудительного процесса во второй сигнальной системе с улучшением аналитико-синтетической функции мозга. На ЭЭГ (III тип) при этом регистрируется уменьшение процесса синхронизации и гиперсинхронизации биотоков мозга, свойственного меланхолическим состояниям в рамках МДП. В дальнейшем по мере выхода из депрессии происходит зональное распределение  $\alpha$ - и  $\beta$ -волн. Улучшаются кровенаполнение полушарий головного мозга и венозный отток, снижается тонус мозговых сосудов. Происходит также нормализация периферического сосудистого и вегетативного тонуса. Уже на начальном этапе лечения дезипрамином наблюдается его стимулирующее воздействие на обмен КА. Это выражается в повышении уровня НА и 5-ОТ в крови, значительном увеличении экскреции НА, ДОФА, ДА и ВМК (выше условной нормы). Такая направленность начального эффекта действия дезипрамина тождественна действию мелипрамина. Однако при дальнейшем приеме дезипрамина его стимулирующий эффект снижается, чем он отличается от мелипрамина, вызывающего значительное выделение НА, ДОФА и ДА на всем протяжении лечения. Дезипрамин способствует более ранней нормализации показателей обмена КА. Это позволяет назначать его не только при меланхолических, но и при тревожно-меланхолических состояниях.

Среди антидепрессантов-седатиков наиболее широкое распространение получил амитриптилин (триптизол). Препарат обладает сильными тимолептическими свойствами, которые сочетаются с отчетливым седативным действием. По нейрохимическому и фармакологическому эффектам отличается от мелипрамина тем, что оказы-



вает менее выраженное блокирующее влияние на обратный нейрональный захват моноаминов и более слабое противорезерпиновое действие. Адренопотенцирующий эффект амитриптилина менее постоянен, чем у мелипрамина, но он превосходит его по антисеротониновому, противогистаминному и антихолинергическому влиянию.

В результате проведенных исследований установлено, что при положительном терапевтическом эффекте амитриптилина (в дозе 200—250 мг) в основном у больных с тревожным и тревожно-ажитированным синдромами происходит сдвиг соотношения основных нервных процессов в сторону возбуждения в первой сигнальной системе с одновременным улучшением аналитико-синтетической функции коры. Во второй сигнальной системе отмечается некоторая тенденция к усилению торможения или же вообще не наблюдается никаких изменений в балансе основных нервных процессов, хотя анализ действующих раздражителей улучшается, что, вероятно, связано с усилением концентрации возбуждательного и тормозного процессов. На ЭЭГ после введения антидепрессанта регистрируется замедление и синхронизация  $\alpha$ -ритма с одновременным снижением тонуса вегетативной нервной системы и уменьшением аффективного напряжения, чувства тревоги и страха.

Происходит также значительное уменьшение (ниже нормы) выделения А и НА, повышение экскреции ДА и ВМК — особенно в начальный период лечения, еще до клинического эффекта. В дальнейшем по мере ослабления и исчезновения у больных анксиозных явлений экскреция НА увеличивается до нормальных величин, повышенный же уровень (выше нормы) ДА и ВМК в моче длительно сохраняется, несмотря на наступившую ремиссию. Такой сдвиг в соотношении содержания НА, ДА и ВМК может иметь значение для терапевтического действия препарата. Возможно, что нормализация уровня НА при сохранении увеличенного его распада обусловлена повышенным синтезом ДА, необходимым для восполнения запасов НА.

Следовательно, исчезновение (или значительное уменьшение) субъективно переживаемых больными отрицательных аффектов тревоги, страха, снижение аффективного напряжения происходят на фоне опережающего процесса нормализации выделения НА, что может служить важным прогностическим показателем терапевтического эффекта при лечении амитриптилином.

При низком исходном уровне экскреции КА (в основном при разных вариантах меланхолического синдрома) амитриптилин мало изменяет выделение НА, а угнетение его синтеза, связанное с замедленным переходом ДА в НА (при ежедневном приеме препарата), приводит к отсутствию статистически достоверных сдвигов его уровня в моче и к концу курса лечения.

Таким образом, при отсутствии процесса нормализации экскреции НА, являющегося показателем функционального состояния адренергической системы, нормотимические сдвиги у больных не развиваются.



Весьма напоминает действие амитриптилина на депрессивных больных влияние кломипрамина. Как известно, кломипрамин (анафранил, гидифен) активно блокирует обратный нейрональный захват 5-ОТ, в меньшей степени — НА, и оказывает согласно данным литературы периферическое антисеротониновое действие. По сравнению с мелипрамином и амитриптилином он обладает меньшей антихолинергической активностью. Особенностью психотропного действия кломипрамина является высокая тимолептическая активность с менее выраженным, чем у мелипрамина, стимулирующим компонентом. Уже на первом этапе лечения кломипрамином (начиная со второго — пятого дня) у больных с тревожным и тревожно-меланхолическим синдромом отмечены положительные изменения в состоянии высшей нервной деятельности — в виде усиления тормозного процесса в обеих сигнальных системах, причем в первой сигнальной системе сдвиг баланса нервных процессов в сторону торможения происходит в результате ослабления возбудительного процесса. К концу лечения под влиянием антидепрессанта наблюдается нормализация ЭЭГ, в значительной мере улучшается аналитико-синтетическая функция мозга. Нормализуется центральный и периферический сосудистый тонус, функциональное состояние вегетативной нервной системы.

Кломипрамин в первые дни приема и особенно в динамике лечения оказывает ингибирующее действие на экскрецию КА и обмен 5-ОТ. При этом происходит снижение содержания А в крови (почти в два раза), уменьшается выделение НА, а также А с мочой, в то же время усиливается выделение их предшественника ДОФА. Повышенный уровень ДОФА является тем резервом, который, по-видимому, может способствовать дальнейшей нормализации содержания НА с наступлением ремиссии. Содержание 5-ОТ в крови уменьшается так же, как его метаболита (5-ОИУК) в моче, что указывает, очевидно, на сниженный кругооборот 5-ОТ. К концу лечения препаратом наряду с нормализацией концентрации НА в моче (его уровень находится на нижней границе нормы) содержание ДОФА остается еще повышенным. Таким образом, кломипрамин оказывает более выраженное угнетающее действие на выделение КА и на обмен 5-ОТ, чем амитриптилин. При положительном терапевтическом эффекте и наступлении ремиссии под влиянием препарата происходит постепенная нормализация обмена КА.

Итак, показатели экскреции КА служат довольно тонким индикатором, который позволяет объективно ориентироваться в выборе антидепрессивных препаратов при лечении больных с разными формами депрессивных состояний. Она может также являться одним из показателей терапевтического прогноза, поскольку позволяет своевременно отменять препараты в случаях перехода депрессии в противоположную маниакальную фазу, а также при нарастании аффективного напряжения или усилении тормозной симптоматики.

Обращает внимание опережающая (по отношению к нормотическому эффекту у больных) тенденция к нормализации обмена био-

Этот  
на  
о с  
ванн  
тов)  
которых  
тем не ме  
ных мех  
лее су  
влияние  
систем, чт  
ских эффе  
данным на  
депрессив  
и пр.), со  
ной деяте  
ности вег  
обмена К  
Антидо  
выраженн  
эндокрин  
жание в  
тиреотроп  
тестостеро  
хотя дале  
ских горм  
которая в  
гипоталам  
ностью не  
зывая вли  
санты мо  
аффектив  
некоторых  
гипоталам  
могут вли  
каждого р  
более чем  
зации фун  
современн  
установлен  
депрессив  
веществ бо  
депрессант  
гомеостаза  
правило, пр  
16 — 6-218



генных аминов. Прежде всего это относится к нормализации содержания в крови и моче НА, а также концентрации 5-ОТ в крови. Этот факт, однако, не является неожиданным, если учесть ту важную роль, которую по современным взглядам играют моноамины в нейрохимических механизмах интеграции эмоций.

И хотя накопленные к настоящему времени фактические данные о сдвигах нейрохимических процессов (лежащих в основе формирования субъективно переживаемых больными отрицательных аффектов) при депрессивных состояниях свидетельствуют лишь о некоторых процессах целостной интегративной деятельности мозга, тем не менее они имеют важное значение для понимания возможных механизмов центрального действия антидепрессантов. Наиболее существенной особенностью их действия следует признать влияние на функциональную активность моноаминэргических систем, что сопровождается появлением у больных нормотимических эффектов. В то же время необходимо отметить, что, согласно данным наших исследований, несмотря на исчезновение у больных депрессивных переживаний (аффектов тоски, тревоги, страха и пр.), сопровождаемых процессами нормализации высшей нервной деятельности, ЭЭГ, РЭГ, а также функциональной активности вегетативной нервной системы, полного восстановления обмена КА у них длительное время (1—1,5 месяца) не наступает.

Антидепрессанты оказывают в большей или меньшей степени выраженное действие на функциональное состояние периферических эндокринных желез, в частности, по данным литературы, на содержание в крови лютеинизирующего, фолликулостимулирующего, тиреотропного гормонов, гормона роста, кортизола, эстрадиола, тестостерона и других гормонов, способствуя их нормализации, хотя далеко не всегда полной и стойкой. Содержание периферических гормонов в крови зависит от секреции гормонов гипофиза, которая в свою очередь подвержена влиянию соответствующих гипоталамических факторов. Синтез же последних связан с активностью нейромедиаторов — биогенных аминов. Таким образом, оказывая влияние на уровень биогенных аминов в мозге, антидепрессанты могут воздействовать на нейроэндокринные реакции при аффективных расстройствах. Однако в связи с тем что секреция некоторых тропных гормонов гипофиза регулируется несколькими гипоталамическими рилизинг-факторами и что рилизинг-факторы могут влиять более чем на один гормон гипофиза, а высвобождение каждого рилизинг-фактора позитивно или негативно контролируется более чем одним биогенным амином, полной и надежной нормализации функций периферической эндокринной системы под влиянием современных антидепрессантов не наступает. В то же время не установлено также существенного положительного влияния антидепрессивных препаратов на имеющиеся нарушения в обмене веществ больных. Даже ремиссия, наступающая при лечении антидепрессантами, не сопровождается нормализацией энергетического гомеостаза в отличие от спонтанных ремиссий, при которых, как правило, процессы энергетического обмена нормализуются.



Важно также отметить, что, согласно нашим данным, антидепрессанты при центральном действии прежде всего изменяют функциональное состояние мезодиэнцефальных ретикулярных структур мозгового ствола. Именно этим, по-видимому, следует объяснить закономерные сдвиги биоэлектрической активности мозга (синхронизацию или десинхронизацию), а также направленность изменений вегетососудистого тонуса (повышение или понижение) и обмена моноаминов. Изменение функционального тонуса корковых нейронных систем в связи со снижением или повышением восходящих активирующих воздействий вызывает у больных успокоение, сонливость или, напротив, ощущение некоторого «просветления» в голове, легкости во всем теле. Тимоаналептический эффект под влиянием антидепрессантов развивается позже стимулирующего или седативного действия, обычно в результате повторных приемов препаратов. Можно полагать, что депрессивный эффект прямо не связан с функциональным состоянием (возбуждением или торможением) ретикулярных образований мозгового ствола. Воздействие (стимулирующее или седативное) на адренергические структуры мезодиэнцефальной ретикулярной формации мозгового ствола, по-видимому, является лишь одной из сторон центрального механизма действия антидепрессантов и само по себе тимоаналептическим эффектом при депрессии не обладает. Лишь вторичное вовлечение других мозговых образований (вероятно, лимбических) либо прямое действие на них антидепрессантов может определить успех применения препаратов в виде исчезновения депрессивных переживаний.

Представленные выше материалы исследований позволяют сделать вывод, что антидепрессанты, хотя, безусловно, и способствуют восстановлению эмоционального тонуса, а также оказывают положительное влияние на некоторые процессы регуляции в центральной нервной системе и во всем организме, полного и достаточно стойкого восстановления нарушенных при депрессии гомеостатических функций, особенно касающихся обменных процессов, не вызывают.

Таким образом, можно понять сокращение сроков ремиссии при лечении антидепрессантами как результат сохранившихся патологических сдвигов в организме, вызывающих по принципу обратной связи функциональные нарушения в центральной нервной системе и возникновение аффективных расстройств. Вот почему терапия депрессии не может ограничиваться применением только антидепрессивных средств, она должна включать и ряд патогенетических лечебных мероприятий, то есть быть комплексной. При развитии ремиссии больным следует сразу же назначить (при отсутствии соматических противопоказаний) профилактику солями лития или другими препаратами, обладающими профилактическим эффектом при аффективных психозах.



## ТАКТИКА ЛЕЧЕБНЫХ НАЗНАЧЕНИЙ

Весьма важным является назначение интенсивной терапии уже с первых дней применения антидепрессантов у депрессивных больных. После короткого периода учета соматических противопоказаний, особенностей депрессивного состояния, возраста больных и массы их тела следует сразу же назначать большую начальную суточную дозу (75 мг — 100 мг для мелипрамина и амитриптилина) и затем достаточно быстро наращивать ее до максимального, адекватного для данного больного уровня, о чем судят по субъективным и объективным сдвигам в клинической картине депрессии.

Небольшие дозы антидепрессантов или же недостаточно быстрый темп их наращивания создают угрозу перехода депрессии в затяжные формы течения. Причем наряду с увеличением длительности депрессии происходит ослабление реакций организма на лечебные воздействия, утяжеление депрессивных проявлений и повышение риска суицида.

В первые дни лечения антидепрессанты рекомендуется вводить больным, особенно с тяжелыми формами депрессии, внутримышечно или внутривенно (лучше в виде капельных вливаний), в дальнейшем переходят на пероральный прием препаратов. В ряде случаев, например при выраженных побочных эффектах, некоторых соматических заболеваниях, в позднем возрасте, может быть использована методика дробно-продленного применения антидепрессантов, предложенная Т. Я. Хвиливицким [236]. Обычная суточная доза антидепрессанта разделяется на 8—10 приемов и дается больным с двухчасовыми промежутками.

Наиболее эффективен при меланхолическом синдроме с выраженной психомоторной заторможенностью мелипрамин. Как отмечалось, терапию следует начинать (при отсутствии серьезных противопоказаний) со сравнительно больших доз (75 мг, а иногда и 100 мг в первый день), стараясь быстро повышать дозировки (по 25 мг/сут) до достижения антидепрессивного эффекта, который чаще наступает при назначении 150—200, 250 мг в день (препарат дается больным утром и днем). При этом необходимо учитывать, что если больной в прошлом уже лечился мелипрамином, терапию нужно проводить более интенсивно с назначением более высоких доз препарата, доводя суточную дозу до 300—350 мг. Эффект лечения повышается, как отмечалось, при введении препарата, особенно на первом этапе терапии, внутримышечно, лучше — внутривенно струйно, а еще лучше — капельно.

Антидепрессивное действие мелипрамина обычно проявляется в первые 10—14 дней от начала терапии в виде обратного развития витально измененного аффекта, вслед за чем наступает и уменьшение моторной заторможенности. Для прогнозирования эффекта лечения можно сделать «мелипраминовую пробу» (тест Л. Г. Кодице-Морозовой) — внутримышечную инъекцию 25 мг мелипрамина с последующим определением экскреции КА в моче. Повышение экскреции А указывает, что дальнейшее курсовое лечение препаратом будет успешным.



При проведении интенсивной терапии мелипрамином весьма важен постоянный контроль изменений в психическом и соматическом состоянии депрессивного больного, с одной стороны, в связи с усилением риска суицида на определенном этапе снижения и исчезновения двигательной заторможенности, с другой — в связи с возможностью перехода в маниакальное состояние.

При выраженных явлениях аутопсихической и соматической деперсонализации в структуре меланхолического синдрома рекомендуется схема лечения, предложенная Ю. Л. Нуллером [138]: в течение первой недели мелипрамин до 250—300 мг в сутки, затем в течение недели сочетанное применение 150—200 мг мелипрамина с 45—75 мг хлорацизина, далее в течение недели хлорацизин в дозе 90—120 мг, затем вновь назначается мелипрамин. Подобные циклы терапии проводят один — три раза. Вместо хлорацизина можно назначить лепонекс, феназепам или карбамазепин.

Кроме мелипрамина при меланхолических состояниях, а также при тревожно-меланхолическом синдроме показан дезипрамин (норпран, дезметилимипрамин, петилил): в начальной дозе 50—75 мг в сутки (в таблетках или внутримышечно), в последующей медикации дозы повышают до 150—200 мг в сутки.

При тревожных и тревожно-ажитированных состояниях наиболее широко применяется амитриптилин (триптизол, триптанол, дамилен). Назначают препарат внутрь, внутримышечно или в вену. Начальная доза амитриптилина должна быть не менее 75 мг в сутки, темп наращивания при отсутствии противопоказаний должен составлять 25—50 мг в сутки, максимальная терапевтическая доза определяется, как и в других случаях, динамикой состояния больного. Обычно суточная доза составляет 150—250 мг, при тяжелых депрессиях — 300 мг и более. В связи с седативным эффектом он не нарушает сна и его назначают в течение дня и перед сном. В ряде случаев меланхолических состояний может быть рекомендовано применение амитриптилина во второй половине дня и особенно перед сном (в комбинации с утренними приемами мелипрамина).

При тревожных состояниях хороший эффект дает применение солей лития по 600 мг два раза в день, а также эгланила (сульпирида) — по 200 мг два-три раза в день (максимальная суточная доза 1600 мг). Эгланил является психотропным средством с выраженным антидепрессивным и анксиолитическим действием. На первом этапе терапии препарат следует вводить внутримышечно, затем переходят на прием таблеток. Рекомендуется применение при тревожно-депрессивных состояниях кломипрамина (гидифена, анафранила). Препарат в начале в дозе 25 мг, затем 50 мг 3 раза в день назначают в таблетках, а также внутримышечно и в виде внутривенной капельной инфузии. Эффект наступает сравнительно быстро (начиная со второго — четвертого дня).

При относительно легких депрессиях, особенно протекающих с астенической и другой невротоподобной симптоматикой, в частности, в пожилом возрасте или на фоне соматических заболеваний



(в том числе при глаукоме), применяется азафен в суточной дозе 150—200 мг. Другим антидепрессантом, который в связи с отсутствием, как и у азафена, холинолитического действия, нашел широкое применение, является пиразидол, назначаемый обычно в дозах от 100 до 300 мг в сутки. Пиразидол оказывает тимолептическое действие, которое сочетается с регулирующим влиянием на функциональное состояние центральной нервной системы: более отчетливым стимулирующим — при заторможенных депрессиях и умеренным седативным — при тревожных состояниях. Лечебный эффект наступает с четвертого — седьмого дня от начала лечения.

Лечение скрытой депрессии, согласно рекомендации В. Ф. Десятникова [79], следует проводить в три этапа. На первом этапе больным назначают малые дозы антидепрессантов (пиразидола — по 12,5 мг или мелипрамина (амитриптилина) по 6,25 мг) в сочетании с малыми транквилизаторами (седуксен — 5 мг или феназепам — 0,5 мг) с очень постепенным увеличением количества приемов в сутки и дозы препаратов. На втором этапе на основе анализа ранее скрытых аффективных нарушений проводится терапия собственно депрессивных расстройств в зависимости от их типа (гипотимического, меланхолического, астенического, тревожного и др.). Наконец, на третьем этапе проводят терапию резидуальной симптоматики заболевания с постепенным снижением и отменой препаратов (антидепрессантов и транквилизаторов). Согласно нашим наблюдениям, при скрытой депрессии достаточно эффективным является также применение небольших доз финлепсина (по 100 мг два-три раза в день) или карбоната лития (по 0,3 г два-три раза в день) в сочетании с небольшими дозами антидепрессантов. Назначается также параллельно рефлексотерапия и психотерапия.

При положительном эффекте лечения у больных с разными формами депрессии отмена антидепрессантов осуществляется постепенно, начиная с вечерних приемов препарата. Если при отмене очередного приема лекарства (вечернего, дневного и др.) у больных ухудшается самочувствие, следует вернуться к прежним суточным дозам и продлить лечение.

Описанные выше, а также и другие антидепрессивные препараты оказывают прежде всего нормотимическое действие на депрессивного больного и в значительно меньшей степени, как отмечалось, влияют на патогенетические механизмы депрессивных состояний. Поэтому применение антидепрессантов рекомендуется сочетать с некоторыми лечебными мероприятиями, способствующими нормализации гомеостатических сдвигов в организме больных.

В этом смысле показано назначение одновременно с антидепрессантами инсулина в малых дозах (4—15—25 ед.) с последующим (через 45—60 мин) внутривенным введением 40 %-ного раствора глюкозы с 1 мл 2,5 %- или 5 %-ного раствора витамина В<sub>1</sub> и 1 мл 5 %-ного раствора аскорбиновой кислоты в одном шприце. При отсутствии противопоказаний такой курс инъекций проводится в течение 15—20 дней.



Согласно отдельным публикациям делаются попытки сочетанного применения трициклических препаратов с тиреотропином и трийодтиронином. Основанием для применения тиреоидных гормонов у депрессивных больных является предположение, что они усиливают чувствительность нервной ткани к антидепрессантам. Проведенные нами исследования (см. главу 4) показывают, что введение тиреоидных гормонов способствует определенному сдвигу в сторону нормализации регуляторных процессов в организме, хотя и нерезко выраженному. Курс лечения трийодтиронином (одновременно с антидепрессантами) рекомендуется проводить от 2—3 недель до 1,5—2 мес. Суточная доза препарата должна находиться в пределах 40—50 мг. Эффект такого комбинированного лечения может наблюдаться уже через 7—10 дней. По данным Р. Я. Вовина и И. О. Аксеновой [60], такая терапия особенно показана больным с затяжными депрессивными состояниями.

Значительно большим нормализующим действием на нарушенные гомеостатические функции обладают, по нашим данным, ретаболил, питуитрин (вазопрессин) и особенно соматотропин, а также сукцинат натрия. Способствуя нормализации функциональных сдвигов на разных уровнях системы саморегуляции организма, в том числе и обменных процессов, они и без антидепрессантов вызывают в большей или меньшей степени выраженный нормотимический эффект, в некоторых случаях — исчезновение депрессии.

В комбинации с антидепрессантами гормональные препараты назначаются в обычных терапевтических дозах и при отсутствии соматических противопоказаний на срок от 1,5—2 до 3 недель. Соматотропин вводится внутримышечно через каждые 2 дня по 4 ед., противопоказанием являются злокачественные опухоли; питуитрин — по 10 ед. ежедневно подкожно или внутримышечно (обычно в течение 7—10 дней), противопоказаниями являются гипертоническая болезнь, атеросклероз, миокардит. Ретаболил рекомендуется вводить внутримышечно по 1 мл через каждые 3—5 дней в течение 2—2,5 недель. Противопоказаниями к назначению ретаболила являются рак простаты, декомпенсированные пороки сердца; с осторожностью следует применять при беременности, недостаточной функции печени и почек. Сукцинат натрия наиболее показан при меланхолических состояниях, астенической, адинамической и невротической депрессиях; назначается внутрь в таблетках по 1,0 г три раза в день после еды. Продолжительность курса лечения 3—4 недели. Противопоказания не установлены. Комбинированная терапия антидепрессантами в сочетании с гормональными препаратами и биологически активными веществами способствует обрыву депрессивной фазы обычно в течение нескольких дней — недели.

Весьма эффективно проведение указанного лечения одновременно с рефлексотерапией. При введении игл в биологически активные точки (БАТ) возникают существенные изменения нейрогуморальной регуляции, происходит выброс в кровь ряда гормо-



нов, медиаторов, а также других биологически активных веществ, что в конечном итоге способствует стабилизации гомеостаза организма в целом. Согласно данным исследований, проведенных в нашей лаборатории В. А. Юдиным, прежде чем проводить больным рефлексотерапию, следует осуществить акупунктурную диагностику (клиническую и инструментальную), целью которой в конечном итоге является определение характера и степени выраженности сдвига в функциональном состоянии вегетативной нервной системы в каждом конкретном случае. На основании этих данных составляется рецептура точек, на которые и осуществляют воздействие с помощью 1—2-го варианта возбуждающего и 2-го варианта тормозного метода.

В комплексную терапию депрессий следует также включить внутримышечные инъекции пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>), который участвует в синтезе КА в качестве кофактора дофадекарбоксилазы. Пиридоксин в виде 5 %-ного раствора назначается по 200 мг ежедневно (одно- или двухразово) первые 10 дней, затем дозу снижают до 100 мг и вводят еще 10 дней. Следует учитывать, что пиридоксин участвует также в образовании из триптофана 5-ОТ, а также играет важную роль в азотистом обмене нервной ткани.

С целью нормализации энергетического гомеостаза кроме инсулина и других гормональных препаратов показаны инъекции кислорода два-три раза в неделю подкожно, всего на курс 10—12 введений, а также пирацетам (в капсулах по 0,4 г три раза в день или по 10 мл 20 %-ного раствора внутримышечно, всего на курс 20 инъекций). Рекомендуются лекарственные вещества, содержащие фосфор: фитин, фосфрен, липоцеребрин, глицерофосфат кальция, соли аденозинтрифосфатной кислоты, а также поливитамины, аминалон, пантокрин, сапарал, настойки лимонника и пиона, пиридитол, пантогам, сукцинат натрия и другие препараты адаптогенного действия.

При бессоннице назначают транквилизаторы и снотворные — диазепам, феназепам, нитразепам, ноксирон и другие препараты, а также нейролептические средства в малых дозах (тизерцин, хлорпротиксен, сонапакс). Для достижения снотворного эффекта в ряде случаев целесообразно назначить дробный прием транквилизаторов: препарат дается больным после 6 ч вечера в два-три приема с интервалом 1,5—2 ч. Немалую роль при лечении депрессии играют также психотерапевтические (преодоление «барьера обреченности», чувства безысходности) и социореабилитационные воздействия на больных.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный в книге клинический и патофизиологический анализ депрессивных состояний при МДП позволяет сделать вывод, что наиболее важными их признаками, имеющими дифференциально-диагностическое значение, является прежде всего аффективный характер самого заболевания, а также лежащие в его основе выраженные нарушения у больных системы саморегуляции гомеостаза, в том числе регуляции биологических ритмов (в виде сезонности и периодичности развития психотических проявлений и суточных колебаний их интенсивности, расстройств циклической структуры ночного сна и месячных, а также ряда других физиологических процессов в организме). Характерным, кроме того, является существование у больных определенных тесно спаянных между собой соматовегетативных и аффективных изменений; психологически понятная интерпретация переживаемых ощущений, зависящая от степени аффективного напряжения, преморбидных особенностей, а также развивающихся при частых и длительных приступах изменений личности (в основном по типу астенизации или заострения характерологических черт), следовых влияний соматогенных и психогенных заболеваний (в том числе перенесенных в прошлом); отягощенная наследственность и отсутствие прогрессирующе-процессуальных изменений интеллектуально-мнестических функций.

Генетически обусловленная недостаточная общая устойчивость и надежность системы саморегуляции гомеостаза у больных МДП, в том числе адаптационных механизмов регуляции биоритмических процессов в организме, очевидно, и определяет возможность декомпенсации функциональной активности организма при воздействии ряда психогенных и соматогенных факторов и его высокую реактивность при периодических изменениях условий внешней среды, особенно сезонных.

Серьезные изменения в соматической сфере больных МДП в период ремиссии и особенно в предприступный период обусловлены глубокими патологическими нарушениями в системе регуляции организма, в частности в деятельности основных гомеостатических механизмов: симпатико-адреналового и вагоинсулярного.



Оба они в этот период начинают работать по принципу положительной обратной связи. Причем в результате такой патологической деятельности активность первого все более снижается, а второго — повышается. Вследствие существенных изменений в системе гомеостаза происходит резкий однонаправленный сдвиг функций организма в сторону парасимпатикотонии с развитием диабетоподобных явлений.

Согласно теории саморегулирующихся систем, формирование в деятельности гомеостатических механизмов порочных кругов с петлями положительной обратной связи, сдвиг фаз в результате временной задержки ответа системы на какое-либо воздействие является наиболее частой причиной перехода гомеостаза на ритмическую (периодическую) деятельность. Именно такие условия складываются в организме больных МДП во второй половине ремиссии, особенно в предприступный период. На это указывают временные задержки реакции организма при сахарной и адреналиновой нагрузках, снижение реактивности тканей различных органов и систем, деятельность симпатико-адреналового и вагоинсулярного механизмов по принципу положительной обратной связи, а в результате — все увеличивающийся сдвиг функционального состояния вегетативной нервной системы в сторону парасимпатикотонии. Иначе говоря, в организме больных создаются критические условия для изменения вегетативной направленности в противоположную сторону, т. е. симпатикотонии, и перехода гомеостаза на ритмическую (периодическую) деятельность, поскольку дальнейший сдвиг соматических изменений в том же направлении ограничен реактивностью организма и угрожает его существованию.

Развитие симпатикотонической направленности соматических процессов происходит у больных значительно быстрее, чем парасимпатикотонии (обычно от нескольких дней до недели). На высоте симпатикотонического синдрома развиваются выраженные аффективные расстройства, отражающие наступление фазы психотических нарушений (мании или депрессии). При дальнейшем течении психоза может наблюдаться разная степень выраженности и стабильности симпатикотонических явлений.

Таким образом, при МДП аффективные проявления (тревога, страх, тоска и пр.) при развитии приступа возникают не первично, а как результат резкого перехода организма на новый уровень гомеостаза.

При этом обнаруживаются два основных типа противоположно направленных функциональных сдвигов в разных звеньях системы саморегуляции организма. При первом из них (тревожные и тревожно-ажитированные состояния) у больных отмечается десинхронизированный характер биоэлектрической активности головного мозга, значительное повышение тонуса симпатической нервной системы, а также церебрального и периферического сосудистого тонуса (в частности, увеличение артериального давления и тахикардия), гиперфункция эндокринных желез, значитель-



ное повышение энергетического обмена (гиперэнергизм). При втором типе (меланхолический синдром) гомеостатических сдвигов отмечаются синхронизированный и гиперсинхронизированный характер ЭЭГ, значительное снижение тонуса симпатической нервной системы (развитие нормотонии и ваготонии), тонуса периферических сосудов, гипофункция желез внутренней секреции, развитие диабетоподобных явлений, снижение энергетического обмена (гипоэнергизм).

Анализ данных комплексного исследования больных с учетом результатов фармакологических нагрузок (инъекции аминазина, адреналина, резерпина, мелипрамина) позволяет высказать предположение, что при первом типе депрессии (с высоким аффективным напряжением и анксиозными явлениями) церебральные и соматические изменения обусловлены значительным возбуждением активизирующих систем заднего гипоталамуса, таламуса, мезэнцефальной ретикулярной формации, а также активацией кортико-медиальных ядер амигдалы с резкой гиперсимпатикотонией на периферии. Следует полагать, что в мозге при этом происходит реципрокное угнетение ядер базолатеральной части амигдалы, гиппокампа, септума, каудальной ретикулярной формации и других структур, оказывающих синхронизирующие влияния на кору больших полушарий и участвующих в парасимпатикотонических периферических эффектах. Повышение функциональной активности адренергической системы определяет стимулирующее воздействие на гипофизотропную область гипоталамуса, гипофиз и периферические эндокринные железы.

При другом крайнем типе депрессии (меланхолическом синдроме с явлениями психомоторной заторможенности), наоборот, наиболее характерным является в большей или меньшей степени выраженное угнетение активизирующих систем мозга и возбуждение структур, имеющих отношение к организации синхронизирующих влияний на кору больших полушарий и появлению парасимпатикотонических эффектов на периферии. Особое значение в этих случаях приобретает, по-видимому, повышение функциональной активности базолатеральной группы ядер амигдалы, а также гиппокампа, который, обладая мощной системой нисходящих путей, оказывает тормозящее влияние на задний гипоталамус и мезэнцефальную ретикулярную формацию, вызывая снижение уровня активации мозга. Возбуждение в этих условиях ядер переднего и передне-латеральных отделов гипоталамуса и каудальных отделов ретикулярной формации приводит к повышению парасимпатикотонического тонуса на периферии. Развитие указанных межцентральных функциональных изменений оказывает ингибирующее влияние на активность гипофизотропной области, гипофиза и периферических желез.

Следует отметить, что при обоих типах депрессии нарушается центрально-периферическая регуляция в эндокринной системе по принципу «плюс — минус взаимодействия». Кроме того, для депрессивных больных весьма характерным является также нару-



шение регуляции биоритмов секреции и выделения гормональных веществ, что, по-видимому, в свою очередь, связано с изменением циркадных ритмов высвобождения биогенных аминов, а также мелатонина. Все это нарушает эндокринную систему гомеостаза, способствует организации ее деятельности по принципу положительной обратной связи.

Нормализация даже только некоторых гомеостатических функций, прежде всего центральных и периферических звеньев симпатико-адреналовой системы, в результате адаптогенного влияния ряда гормональных и фармакологических препаратов, а также биологически активных веществ (трийодтиронина, соматотропина, питуитрина, вазопрессина, инсулина, ретаболила, бемегида, сукцината натрия) приводит к немедленному ослаблению и даже к исчезновению депрессивного аффекта, что также свидетельствует о вторичном характере возникающих при МДП эмоциональных нарушений.

Важно подчеркнуть в связи с продолжающейся дискуссией, что, согласно нашим данным, как монополярная, так и биполярная депрессия являются клиническим выражением нозологически единого психоза (МДП) и их возникновение определяется единым патогенезом. Об этом свидетельствуют общие для обеих групп больных висцеровегетативные и обменные сдвиги в период ремиссии; одинаковые механизмы возникновения депрессивного приступа в связи с критическими явлениями в гомеостазе; сходная по модальности, хотя и разная по степени выраженности и длительности, тревожно-анксиозная картина начала приступа на фоне симпатикотонического синдрома; однонаправленный (симпатикотонический или парасимпатикотонический) характер всех гомеостатических сдвигов, обусловленных нарушением деятельности центральных аппаратов нейрогуморальной регуляции и наблюдаемых как в период ремиссии, так и в период приступа психоза; появление гипоманиакальных фаз у больных при длительном течении монополярной (периодической) депрессии; возможность перехода меланхолии при биполярном течении психоза в тревожные и тревожно-ажитированные формы депрессии у больных в позднем возрасте в связи с инволюционными сдвигами в системе регуляции организма.

Весьма характерным для позднего возраста является возникновение значительных нейроэндокринных сдвигов гомеостаза и особой ранимости нервной системы. Причем несмотря на мобилизацию старых и формирование новых адаптационных механизмов, которые удерживают гомеостаз на относительно оптимальном уровне, страдает в данный период прежде всего надежность системы регуляции. Перестройка центральных интегративных механизмов и изменение в связи с этим роли и соотношения разных звеньев системы саморегуляции является, очевидно, одной из важных причин повышения эмоциональной реактивности организма в данный возрастной период, что при определенной генетически обусловленной недостаточности центральных регуляторных аппа-



ратов и (или) воздействии дополнительных экзогенных факторов (психогенных, соматогенных и др.) может способствовать возникновению аффективных психозов.

Проведенные исследования позволили установить, что для инволюционно-климактерического периода весьма характерным является адаптогенное повышение активности симпатико-адреналовой системы — главным образом, за счет ее гормонального звена, что, учитывая значительное повышение чувствительности гипоталамических структур к А и замедленную элиминацию НА, может быть одним из важных патогенетических факторов, вызывающих повышение эмоциональной реактивности организма в позднем возрасте и развитие высокого аффективного напряжения с анксиозными явлениями при депрессивных состояниях (77,8 % случаев) в рамках МДП. В молодом возрасте подобные состояния встречаются почти в два раза реже (44,3 % случаев). Кроме того, для депрессии в позднем возрасте довольно типично повышение содержания в крови 5-ОТ (у молодых больных с тем же синдромом оно снижено), что способствует наряду с другими аминами и ацетилхолином мобилизации деятельности желез внутренней секреции и усилению аффективного напряжения. В частности, 5-ОТ повышает функциональную активность коры надпочечников и гипоталамо-нейрогипофизарной системы. Указанные патогенетические механизмы отражаются самым существенным образом на переживаемых больными отрицательных эмоциях с выраженными экспрессивными проявлениями.

Следовательно, возрастные сдвиги в гомеостазе больных способствуют возникновению аффективных психозов в позднем возрасте и самым существенным образом сказываются на модальности, частоте и длительности депрессивных состояний.

С целью изучения влияния гуморальных изменений в соматической сфере организма на механизмы эмоциональных реакций была проведена серия опытов на интактных животных (крысах) с внутрибрюшинным введением сыворотки крови, взятой у депрессивных больных. Иными словами, из системы нейрогуморальной регуляции искусственно вычленялся гуморальный фактор (гормоны, медиаторы, нейропептиды, метаболиты и др.) для выяснения его роли в возникновении при депрессиях функциональных изменений в центральной нервной системе — по сдвигам биоэлектрической активности головного мозга, изменению частоты самостимулирующей зоны положительного подкрепления (вентролатерального ядра гипоталамуса) и содержания в отдельных мозговых структурах КА (НА и А).

Полученные нами факты свидетельствуют о существенной роли сдвигов в системе саморегуляции организма в возникновении эмоциональных реакций. Следует полагать, что поступающая в центральную нервную систему информация об изменениях в соматической сфере больных вызывает определенные функциональные изменения прежде всего в структурах лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса и новой коры, т. е. в центральных аппара-



тах, ведающих всем «внутренним хозяйством» организма, а также осуществляющих анализ и синтез поступающей в мозг информации. Таким образом, функциональные изменения в отдельных мозговых структурах и межцентральные сдвиги в системе лимбических, гипоталамических и ретикулярных образований в связи с поступающим в мозг мощным потоком афферентных импульсов и гуморальных агентов от функционально измененных органов и систем организма и осознание этих функциональных изменений на уровне коры больших полушарий определяют возникновение субъективно переживаемых отрицательных аффектов тоски, страха, ужаса, тревоги и т. п.

Таким образом, представленный в книге материал исследований показывает, что отрицательные эмоциональные состояния, возникающая под влиянием разных причинных факторов, формируются не только благодаря определенным нейродинамическим сдвигам в головном мозге, но и в результате функциональных изменений в разных системах организма. Выраженные рефлекторные и гуморальные изменения во внутренней среде не проходят бесследно, они оказывают существенное влияние по принципу положительной обратной связи на функциональное состояние центральной нервной системы, в том числе эмоциогенных структур мозга, что, по-видимому, во многом определяет интенсивность, длительность и характер депрессивных проявлений.

Весьма значительные однонаправленные функциональные сдвиги практически во всех звеньях системы саморегуляции, определяющие переход организма на новый уровень гомеостаза, отличают МДП от депрессий иного генеза, для которых характерны парциальные нарушения регуляторных процессов, способствующие развитию функциональных изменений лишь в отдельных системах организма. Так, при анализе результатов комплексных исследований больных реактивной (психогенной) депрессией установлено, что в отличие от весьма типичных однонаправленных центрально-периферических изменений при МДП у них отсутствует прямая корреляция между характером биоэлектрической активности мозга, сосудистым и вегетативным тонусом, обменом КА и психопатологической картиной. Важными и характерными для психогенной депрессии следует считать лишь некоторые общие закономерности функциональных изменений в организме: преимущественно десинхронизированный характер ЭЭГ, гиперсимпатикотонию, которой соответствует повышенное содержание А, сниженный уровень 5-ОТ в крови при неустойчивом и весьма лабильном содержании НА в моче и крови, статистически недостоверные сдвиги артериального давления и частоты пульса. Очень типична большая изменчивость указанных показателей в зависимости от ситуационно-психогенных влияний. Следовательно, в отличие от МДП для реактивной депрессии характерно существование регионарных, мало коррелирующих между собой сдвигов лишь в отдельных функциональных системах организма и значительно меньшее нарушение гомеостатических процессов.



Наиболее типичным для инволюционной (пресенильной) депрессии следует признать в еще большей степени, чем при реактивной депрессии, выраженную разнонаправленность функциональных изменений в организме, нередко мало коррелирующих с субъективно переживаемыми больными аффектами страха, ужаса, тревоги и др. В то же время для депрессивных больных довольно характерным является преимущественно синхронизированный и гиперсинхронизированный тип ЭЭГ, повышение тонуса симпатической нервной системы, чему соответствует повышение уровня в крови А, а также и 5-ОТ. Что касается НА, то у большинства больных инволюционной депрессией, несмотря на выраженные анксиозные явления в клинической картине, его содержание в крови и моче резко падает. Лишь при состояниях чрезвычайной ажитации уровень НА в крови поднимается до возрастной нормы, а выделение его с мочой возрастает.

Выраженная диссоциация показателей функционального состояния разных звеньев системы нейрогуморальной регуляции и церебральных процессов наблюдается при соматогенной, особенно «органической» депрессии, которая клинически иногда весьма напоминает депрессивную фазу МДП. Фокальные изменения в височных, а также в дизэнцефальных отделах головного мозга (по данным ЭЭГ), а также отсутствие корреляции между депрессивным эффектом, сосудистым и вегетативным тонусом, экскрецией и содержанием в крови КА характерны для данного вида аффективной патологии.

Данные о характере и степени выраженности расстройств в соматической сфере в период ремиссии и во время психотического приступа при МДП имеют существенное значение для разработки лечебно-профилактических мероприятий, если учесть, что указанные соматические сдвиги являются результатом нарушений центральных механизмов нейрогуморальной регуляции. Профилактические мероприятия при этом заболевании должны быть направлены на повышение общей устойчивости и надежности процессов саморегуляции гомеостаза больных, способности организма к адаптации и снижению его реактивности, особенно в определенные (весна, осень) периоды года.

При терапии депрессивных состояний, особенно в рамках МДП, следует учитывать, что антидепрессанты оказывают прежде всего нормотимическое воздействие на депрессивных больных и в значительно меньшей степени влияют на патогенетические механизмы депрессий. В связи с этим применение антидепрессантов целесообразно сочетать с лечебными мероприятиями, способствующими нормализации гомеостатических сдвигов в организме больных.



## УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

А	—	адреналин
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон
АТФ	—	аденозинтрифосфорная кислота
АХЭ	—	ацетилхолинэстераза
АХ	—	ацетилхолин
БАТ	—	биологически активная точка
ВМК	—	ванилилминдальная кислота
ГВК	—	гомованилиновая кислота
ГР	—	гормон роста
ДА	—	дофамин (3,4-диоксифенилэтиламин)
ДОФА	—	3,4-диоксифенилаланин
ДОМК	—	диоксиминдальная кислота
ДБГ	—	дофамин-β-гидроксилаза
ИМАО	—	ингибитор моноаминоксидазы
Ин	—	инсулин
КА	—	катехоламины
КГР	—	кожно-гальванический рефлекс
КОМТ	—	катехол-О-метилтрансфераза
КРФ	—	кортикотропин-рилизинг-фактор (кортиколиберин)
ЛГ	—	лютеинизирующий гормон
МАО	—	моноаминоксидаза
МОФЭГ	—	3-метокси-4-оксифенилэтиленгликоль
МДП	—	маниакально-депрессивный психоз
МН+НМН	—	суммарное содержание мета- и норметанефрина
НА	—	норадреналин
11-ОКС	—	11-оксикортикостероиды
5-ОТ	—	5-окситриптами (серотонин)
5-ОИУК	—	5-оксииндолилуксусная кислота
ПИФ	—	пролактинингибирующий фактор
ПСФ	—	пролактинстимулирующий фактор
ПЛ	—	пролактин
РЭГ	—	реоэнцефалография
СИФ	—	соматотропин-рилизинг-ингибирующий фактор (соматостатин)
17-КС	—	17-кетостероиды
17-ОКС	—	17-оксикортикостероиды
СТГ	—	соматотропный гормон
СРФ	—	соматотропин-рилизинг-стимулирующий фактор (соматолиберин)
ТТГ	—	тиреотропный гормон
ТРФ	—	тиреотропин-рилизинг-фактор (тиреолиберин)
ТДС	—	тест дексаметазоновой супрессии
ЭКТ	—	электроконвульсивная терапия
ЭЭГ	—	электроэнцефалография



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авербух Е. С. Депрессивные состояния.— Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1962.—193 с.
2. Авербух Е. С., Телешевская М. Э. Неврозы и неврозоподобные состояния в позднем возрасте.— Л.: Медицина, 1976.—156 с.
3. Авруцкий Г. Я., Гурович И. Я., Громова В. В. Фармакотерапия психических заболеваний.— М.: Медицина, 1974.—471 с.
4. Авруцкий Г. Я., Зайцев С. Г. Некоторые данные о систематике аффективных психозов в свете современной терапии.— В кн.: Материалы VI съезда невропатологов и психиатров УССР. Харьков, 1978, с. 342—344.
5. Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психически больных: Руководство для врачей.— М.: Медицина, 1981.—496 с.
6. Ажипа Я. И. Нервы желез внутренней секреции и медиаторы крови в регуляции эндокринных функций.— В кн.: Физиология эндокринной системы. Л., 1979, с. 555—638.
7. Алликметс Л. Х. Функциональное значение и фармакология лимбической системы.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1964, 64, № 8, с. 1241—1248.
8. Алликметс Л. Х., Вахинг В. А., Лапин И. П. Различное влияние имидамина и амизила на эффекты микроинъекций ацетилхолина и серотонина в миндалевидный комплекс кошки.— В кн.: Экспериментальные исследования антидепрессантов. Л., 1968, с. 229—239.
9. Алликметс Л. Х., Вахинг В. А. О роли миндалевидного комплекса в действии антидепрессантов.— В кн.: Фармакологические основы антидепрессивного эффекта. Л., 1970, с. 85—88.
10. Ангст Д., Бааструп Ч., Гроф П. и др. О течении аффективных психозов.— В кн.: Депрессии: Вопр. клиники, психопатологии, терапии. М., 1970, с. 17—29.
11. Анохин П. К. Эмоция.— В кн.: БМЭ, 1964, т. 35, с. 339—357.
12. Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса.— М.: Медицина, 1968.—546 с.
13. Анохин П. К. Системные механизмы высшей нервной деятельности: Избр. тр.— М.: Наука, 1979.—454 с.
14. Анохина И. П. Нейрохимические механизмы психических заболеваний.— М.: Медицина, 1975.—320 с.
15. Анохина И. П., Гамалая Н. Б. Современные биохимические концепции психических заболеваний. 2. Роль изменений системы биогенных аминов в патогенезе аффективных расстройств.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1980, 80, № 6, с. 921—930.
16. Ануфриев А. К. О структуре и динамике приступов при рекуррентной шизофрении.— Там же, 1969, 69, № 1, с. 107—113.
17. Балонов Л. Я., Деглин В. Л., Николаенко Н. Н. О роли доминантного и недоминантного полушарий в регуляции эмоциональных состояний и эмоциональной экспрессии.— В кн.: Функциональная асимметрия и адаптация человека. М., 1976, с. 143—146.
18. Баранов В. Г., Пропп М. В. Гипоталамическая регуляция функций гипофиза и периферических эндокринных желез.— В кн.: Физиология эндокринной системы. Л., 1979, с. 507—555.



19. Бару А. М. Значение нейрхимических (катехоламиновых) особенностей аффективных синдромов в исследовании патогенетической структуры эмоциональных нарушений.— В кн.: Материалы 5-го съезда невропатологов и психиатров. М., 1969, с. 286—288.

20. Бачериков Н. Е., Ланский В. П., Самардакова Г. А. Психопатология и терапия раннего церебрального атеросклероза.— Киев: Здоров'я, 1984.—135 с.

21. Безруков В. В. Характеристика функциональных изменений гипоталамуса при старении: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Киев, 1981.—44 с.

22. Беленков Н. Ю. Принцип целостности в деятельности мозга.— М.: Медицина, 1980.—311 с.

23. Бериташвили Н. С. Эмоциональная психонервная и условно-рефлекторная деятельность архипалеокортекса.— Гагр. беседы, 1968, 5, с. 11—56.

24. Бехтерева Н. П., Бондарчук А. Н., Смирнов В. М. Физиология и патофизиология глубоких структур мозга человека.— Л.; М.: Медицина, 1967.—259 с.

25. Бирюкович П. В. Исследование основных нервных процессов при маниакально-депрессивном психозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Харьков, 1941.—40 с.

26. Бирюкович П. В. Особенности психомоторики, обменных и соматовегетативных показателей при разных вариантах течения маниакально-депрессивного психоза.— *Вопр. физиологии*, 1953, № 4, с. 153—174.

27. Бирюкович П. В. Про деякі симптоми предприступного періоду при маніакально-депресивному психозі.— *Фізіол. журн.*, 1956, 11, № 4, с. 31—44.

28. Бирюкович П. В. Патолофізіологічна характеристика хворих на маніакально-депресивний психоз і шляхи профілактики його приступів.— К.: Вид-во АН УРСР, 1958.—150 с.

29. Бирюкович П. В. О функциональном состоянии щитовидной железы у больных маниакально-депрессивным психозом.— В кн.: Головной мозг и регуляция функций. Киев, 1963, с. 318—320.

30. Бирюкович П. В. К патофизиологии маниакально-депрессивного психоза.— В кн.: Актуальные вопросы клинической и судебной психиатрии. Л., 1970, с. 229—238.

31. Бирюкович П. В., Зелинский С. П., Недбайлова Т. Н. Эндокринные нарушения при эндогенных психозах.— Киев: Здоров'я, 1971.—220 с.

32. Бирюкович П. В., Рушкевич Е. А., Зелинский С. П. и др. Влияние антидепрессантов на церебральные и соматические процессы у психически больных.— В кн.: Фармакологические основы антидепрессивного эффекта. Л., 1970, с. 61—65.

33. Бирюкович П. В., Синицкий В. Н., Ушеренко Л. С. Патолофизиологические механизмы депрессивных состояний эндогенного и экзогенного генеза.— *Журн. невропатологии и психиатрии*, 1978, 78, № 8, с. 1208—1217.

34. Бирюкович П. В., Синицкий В. Н., Ушеренко Л. С. Циркулярная депрессия.— Киев: Наук. думка, 1979.—324 с.

35. Бирюкович П. В., Синицкий В. Н., Ушеренко Л. С., Крыжановская Л. А. О патогенезе депрессивных состояний.— В кн.: Материалы VI съезда невропатологов и психиатров УССР. Харьков, 1978, с. 402—403.

36. Блейхер В. М. Расстройства мышления.— Киев: Здоров'я, 1983.—191 с.

37. Бондарчук А. Н. Центральная регуляция вегетативных функций.— В кн.: Клиническая нейрофизиология. Л., 1972, с. 286—326.

38. Бочков Н. П. Генетика человека и наследственная патология.— М.: Наука, 1978.—246 с.

39. Брагина Н. Н., Доброхотова Т. А. Функциональные асимметрии человека.— М.: Медицина, 1981.—288 с.

40. Брайнес С. Н., Свечинский В. С. Проблемы нейрокибернетики и нейробионики.— М.: Медицина, 1968.—232 с.

41. Вайнштейн И. И., Симонов П. В. Эмоциогенные структуры мозга и сердца.— М.: Наука, 1979.—93 с.

42. Вайтбрехт Х. Депрессивные и маниакальные эндогенные психозы.— В кн.: Клиническая психиатрия / Под ред. Г. Груле, Р. Юнга, В. Майер-Гросса, М. Мюллера М., 1967, с. 59—102.

43. Вальдман А. В. Принципиальные проблемы изучения эмоционального поведения в эксперименте на животных.— В кн.: Экспериментальная нейрофизиология эмоций. Л., 1972, с. 6—27.



44. Вальдман А. В. Роль гипоталамуса в эмоционально-поведенческих актах.— Там же, с. 107—124.
45. Вальдман А. В. Нервная система и гомеостаз.— В кн.: Гомеостаз / Под ред. П. Д. Горизонтова. М., 1981, с. 29—74.
46. Вальдман А. В. Экспериментальное изучение психофармакологии эмоций.— В кн.: Методологические аспекты науки о мозге / Под ред. О. С. Адрианова, Г. Х. Шингарова. М., 1983, с. 163—176.
47. Вальдман А. В., Козловская М. М., Медведев О. С. Фармакологическая регуляция эмоционального стресса.— М.: Медицина, 1979.—359 с.
48. Вангенгейм К. А. Соматогенные психозы.— М.: Медгиз, 1962.—167 с.
49. Вартанян М. Е. Применение солей лития для лечения состояний возбуждения у психических больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1962.—28 с.
50. Вартанян М. Е. Биохимические и генетические аспекты депрессивных состояний.— В кн.: Депрессии: Вопр. клиники, психопатологии, терапии. Москва; Базель, 1970, с. 109—117.
51. Вартанян М. Е. Биохимические гипотезы психозов.— В кн.: Руководство по психиатрии. М., 1983, т. 1, с. 133—149.
52. Вартанян М. Е., Лидеман Р. Р. Опиатные рецепторы и эндогенные морфины: Новый подход к исследованию мозга.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1978, 78, № 4, с. 519—529.
53. Ведяев Ф. П., Воробьева Т. М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов.— Киев: Здоров'я, 1983.—135 с.
54. Вейн А. М., Соловьева А. Д., Колосова О. А. Вегето-сосудистая дистония.— М.: Медицина, 1981.—318 с.
55. Вейн А. М. Неврологические и клинко-физиологические аспекты неврозов у человека.— В кн.: Айрапетянц М. Г., Вейн А. М. Неврозы в эксперименте и в клинике. М., 1982, с. 124—190.
56. Вертоградова О. П., Волошин В. М. Анализ структуры депрессивной триады как диагностического и прогностического признака.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1983, 83, № 8, с. 1189—1194.
57. Винер Н. Кибернетика.— М.: Сов. радио, 1958.—196 с.
58. Виноградова О. С. Гиппокамп и память.— М.: Наука, 1975.—332 с.
59. Власов Н. А., Вейн А. М., Александровский А. А. Регуляция сна.— М.: Наука, 1983.—231 с.
60. Вовин Р. Я., Аксенова И. О. Затяжные депрессивные состояния.— Л.: Медицина, 1982.—191 с.
61. Вовин Р. Я., Аксенова И. О., Дигилов А. Г., Скорик А. И. О новых возможностях профилактики аффективных психозов.— В кн.: Современные проблемы нейропсихофизиологии, принципы патогенеза, лечения больных нервными и психическими заболеваниями. М., 1984, т. 2, с. 18—21.
62. Волюшкина Г. Ю., Суворов Н. Ф. Нейрофизиологическая структура эмоциональных состояний человека.— Л.: Наука, 1981.—160 с.
63. Волошин В. М. Различные симптомы депрессивной триады и их диагностическое значение.— В кн.: Депрессия (психопатология, патогенез). М., 1980, с. 40—46.
64. Воронков Г. Л., Шевчук И. Д., Шелунцов Б. В. О принципе и критериях соответствия в диагностике психических заболеваний.— В кн.: Материалы Всесоюз. съезда невропатологов и психиатров. М., 1981, т. 1, с. 33—35.
65. Воронков Г. С. Возрастные особенности содержания адреналина и норадреналина в крови и моче и некоторые стороны их обмена при различных функциональных состояниях организма: Автореф. дис. канд. мед. наук.— Киев, 1975.—22 с.
66. Гамалея Н. Б. О связи психических и эндокринных нарушений: Психонейроэндокринология аффективных расстройств.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1982, 82, № 2, с. 278—287.
67. Ганнушкин П. Б. Избранные труды.— М.: Медицина, 1964.—291 с.
68. Гельгорн Э., Луфборроу Д. Эмоции и эмоциональные расстройства: Нейрофизиол. исслед.— М.: Мир, 1966.—672 с.
69. Гольдэкр Р. Регуляция ритма и гомеостаза в биологии и медицине.— В кн.: Кибернетика и живой организм. Киев, 1964, с. 31—53.
70. Горизонтов П. Д. Гомеостаз, его механизмы и значение.— В кн.: Гомеостаз. М., 1981, с. 5—29.



71. Григорьева Е. А. О нозологических особенностях депрессии.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1979, 79, № 8, с. 1069—1073.
72. Громова Е. А. Эмоциональная память и ее механизмы.— М.: Наука, 1980.—182 с.
73. Гулий М. Ф. Трикарбонный оксидационный цикл і його фізіологічне значення.— Укр. біохім. журн., 1957, 29, № 3, с. 17—23.
74. Гуревич М. О. Психиатрия.— М.: Медгиз, 1949.—502 с.
75. Давыдовский И. В. Приспособительные процессы в патологии.— Вестн. АМН СССР, 1962, № 4, с. 35—41.
76. Дворкина Н. Я. Инфекционные психозы: Клин. исслед.— М.: Медицина, 1975.—183 с.
77. Деглин В. Л. О латерализации механизма эмоциональной окраски поведения.— В кн.: Фармакологические основы депрессивного поведения. Л., 1970, с. 158—159.
78. Дельгадо Х. Мозг и сознание.— М.: Мир, 1971.—264 с.
79. Десятников В. Ф., Сорокина Т. Т. Скрытая депрессия в практике врачей.— Минск: Вышэйш. шк., 1981.—240 с.
80. Джемс У. Психология.— Пг.: Прибой, 1922.—432 с.
81. Добржанская А. К. Психические и нейрофизиологические нарушения при эндокринных заболеваниях.— М.: Медицина, 1973.—231 с.
82. Доброхотова Т. А. Эмоциональная патология при очаговом поражении мозга.— М.: Медицина, 1974.—215 с.
83. Доброхотова Т. А., Брагина Н. Н. Функциональная асимметрия и психопатология очаговых поражений мозга.— М.: Медицина, 1977.—359 с.
84. Дубровский Д. И. Психические явления и мозг.— М.: Наука, 1971.—386 с.
85. Елисеев Ю. И. К клинической динамике реактивной депрессии.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1966, 66, № 12, с. 1841—1848.
86. Ефименко В. Л. Депрессии в пожилом возрасте.— Л.: Медицина, 1975.—184 с.
87. Жислин С. Г. Очерки клинической психиатрии: Клинико-патогенет. зависимости.— М.: Медицина, 1965.—320 с.
88. Завадовский М. М. Узловые вопросы современной эндокринологии.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1946, 21, № 4, с. 315—323.
89. Завилянский И. Я., Блейхер В. М. Психиатрический диагноз.— Киев: Вища шк., 1979.—200 с.
90. Замощина Т. А., Саратиков А. С. Электроэнцефалографическая характеристика «резерпиновой депрессии»: Эксперим. исслед.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1984, 84, № 9, с. 1362—1366.
91. Запоточный Б. О. Утворення умовних реакцій у здорових і психічнохворих при логічних операціях кон'юнкції, диз'юнкції, імплікації і еквівалентності.— Фізіол. журн., 1973, 19, № 1, с. 13—19.
92. Запоточный Б. А. Нарушения высшей нервной деятельности при маниакально-депрессивном психозе.— В кн.: Материалы VI съезда невропатологов и психиатров УССР. Харьков, 1978, с. 390—391.
93. Зелинский С. П. Исследование 17-кетостероидов в моче больных шизофренией и другими психозами.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1956, 56, № 8, с. 57—69.
94. Иванов-Смоленский А. Г. Очерки нейродинамической психиатрии.— М.: Медицина, 1974.—566 с.
95. Казначеев В. П. Биосистема и адаптация.— Новосибирск: Наука, 1973.—236 с.
96. Канторович Н. В. Психогении.— Ташкент: Медицина, 1967.—264 с.
97. Карвасарский Б. Д. Неврозы.— М.: Медицина, 1980.—448 с.
98. Каргаполов Ю. А. Клинические данные о сравнительном изучении некоторых структурных особенностей депрессии.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1976, 76, № 2, с. 238—241.
99. Кашкаров В. И. О клинической сущности ремиссий при шизоаффективных и аффективных психозах.— В кн.: Материалы VI съезда невропатологов и психиатров УССР. Харьков, 1978, с. 365.



100. Кашкаров В. И. Исследование некоторых личностных характеристик Сольных аффективными и шизоаффективными психозами.— В кн.: Материалы VII Всесоюз. съезда невропатологов и психиатров. М., 1981, т. 3, с. 592—593.
101. Кенон В. Физиология эмоций.— М.; Л.: Прибой, 1927.—311 с.
102. Кербиков О. В. Избранные труды.— М.: Медицина, 1971.—312 с.
103. Килгольц П. Фармакотерапия при депрессивном синдроме.— В кн.: Депрессии: Вопр. клиники, психопатологии, терапии (Материалы симп.). М., 1970, с. 117—128.
104. Козловская М. М., Вальдман А. В. Вегетативные корреляты эмоциональных реакций.— В кн.: Экспериментальная нейрофизиология эмоций. Л., 1972, с. 173—211.
105. Козюля В. Г., Михайлова Н. М., Северный А. А. О некоторых вариантах течения приступообразных эндогенных психозов с аффективным манифестом.— В кн.: Проблемы высшей нервной деятельности, патофизиологии, клиники и терапии психозов. Киев, 1980, т. 2, с. 20—23.
106. Кокс Т. Стресс.— М.: Медицина, 1981.—213 с.
107. Комиссарова Р. А. К механизму успокаивающего действия углекислого лития.— Журн. невропатологов и психиатров, 1966, 66, № 6, с. 918—921.
108. Коробков А. В. Физиология и адаптации.— В кн.: Нормальная физиология / Под ред. А. В. Коробкова. М., 1980, с. 494—519.
109. Косицкий Г. И. Нервное напряжение, эмоции, неврозы и сердечно-сосудистая система.— В кн.: Превентивная кардиология. М., 1977, с. 167—216.
110. Костюк П. Г. Физиология центральной нервной системы.— Киев: Вища шк., 1977.—320 с.
111. Краснушкин Е. К. О некоторых отношениях между душевными и соматическими болезнями.— Невропатология и психиатрия, 1942, 11, № 1/2, с. 112—121.
112. Кречмер Э. Строение тела и характер.— М.; Л.: Госиздат, 1930.—304 с.
113. Крыжановская Л. А. Характеристика подвижности основных нервных процессов, церебральной гемодинамики и экскреции катехоламинов у больных при инволюционной депрессии.— В кн.: Инволюционные психозы. М., 1979, с. 69—73.
114. Крыжановская Л. А. Патофизиологическая характеристика депрессивных состояний у женщин 45—65 лет: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Киев, 1980.—24 с.
115. Крыжановская Л. А., Ушеренко Л. С. Экскреция катехоламинов, ДОФА и ванилминдальной кислоты у здоровых людей и депрессивных больных в пресенильном возрасте.— Физиол. журн., 1978, 24, № 4, с. 511—518.
116. Крыжановский А. В. Методологические и методические вопросы диагностики аффективных психозов.— В кн.: Проблемы высшей нервной деятельности, патофизиологии, клиники и терапии психозов. Киев, 1980, т. 2, с. 5—7.
117. Кутько И. И. Клинические патофизиологические основы диагностики маниакально-депрессивного психоза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1984.—29 с.
118. Куценко Б. М. Клиника и дифференциальная диагностика церебрально-атеросклеротических депрессий.— В кн.: Депрессии позднего возраста. М., 1983, с. 68—81.
119. Лакосина Н. Д., Трунова М. М. Особенности эмоциональных нарушений у психопатических личностей.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1983, 83, № 11, с. 1664—1670.
120. Лапин И. П. Фармакологическое исследование антидепрессантов группы имидамина: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Л., 1970.—28 с.
121. Лапин И. П. Кинурениновый путь обмена триптофана и его роль в функции нервной системы и в действии психотропных препаратов.— Журн. Всесоюз. хим. о ва им. Д. И. Менделеева, 1976, № 2, с. 151—156.
122. Леонгард К. Атипичные психозы и учение Клейста об эндогенных психозах.— В кн.: Клиническая психиатрия / Под ред. Г. Груле, Р. Юнга, В. Майер-Гросса, М. Мюллера. М., 1967, с. 119—143.
123. Леонтьев А. Н. Проблемы развития психики.— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1981.—584 с.



124. Лившиц С. М. Реактивные психозы.— В кн.: Практический справочник врача-психиатра. Киев, 1981, с. 126—133.
125. Личко А. Е., Иванов Н. Я. Медико-психологическое обследование соматических больных.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1980, 80, № 8, с. 1195—1198.
126. Лукомский И. И. Маниакально-депрессивный психоз.— М.: Медицина, 1968.—116 с.
127. Луханина Я. П. Про регулюючий вплив ядер мигдалевидного комплексу щодо симпатичної інервації.— Фізіол. журн., 1968, 14, № 2, с. 268—269.
128. Матлина Э. Ш., Киселева З. М., Софиева И. З. Метод определения адреналина, норадреналина, дофамина и дофа в одной порции суточной мочи.— В кн.: Методы исследования гормонов и медиаторов. М., 1965, с. 27—34.
129. Машковский М. Д., Андреева Н. И., Полежаева А. И. Фармакология антидепрессантов.— М.: Медицина, 1983.—240 с.
130. Медведев В. И. Психологические реакции человека в экстремальных условиях.— В кн.: Руководство по физиологии. М.: Наука, 1979, с. 625—671.
131. Монахов К. К., Бочкарев В. К., Никифоров А. И. Прикладные аспекты нейрофизиологии в психиатрии.— М.: Медицина, 1983.—192 с.
132. Морозов Г. В. Основные аспекты изучения реактивной депрессии на современном этапе.— В кн.: Материалы Сов.-финлянд. симп. по пробл. депрессий. М.: 1983, с. 5—12.
133. Морозова Т. Н. Психопатология эндогенных депрессий: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1968.—38 с.
134. Наджаров Р. А. Маниакально-депрессивный психоз.— В кн.: Психиатрия / О. В. Кербиков, М. В. Коркина, Р. А. Наджаров, А. В. Снежневский. М., 1968, гл. 15, с. 309—328.
135. Наджаров Р. А. Формы течения.— В кн.: Шизофрения, мультидисциплинарное исследование / Под ред. А. В. Снежневского. М., 1972, с. 16—77.
136. Наджаров Р. А., Смулевич А. Б. Клинические проявления шизофрении: Формы течения.— В кн.: Руководство по психиатрии: В 2-х т. М., 1983, т. 1, с. 304—355.
137. Нуллер Ю. Л. К вопросу о патогенезе эндогенной депрессии.— В кн.: Актуальные вопросы клинической психопатологии и лечение душевных заболеваний. Л., 1969, с. 31—37.
138. Нуллер Ю. Л. Депрессия и деперсонализация.— Л.: Медицина, 1981.
139. Олейник А. В., Ушеренко Л. С. Влияние солей лития на обмен катехоламинов при маниакально-депрессивном психозе.— В кн.: Материалы VI Всесоюз. съезда невропатологов и психиатров. М., 1975, т. 1, с. 348—349.
140. Ониани Т. Н. Биоэлектрические корреляты эмоциональных реакций.— В кн.: Экспериментальная нейрофизиология эмоций. Л., 1972, с. 142—173.
141. Орбели Л. А. Лекции о физиологии нервной системы.— М.; Л.: Госиздат, 1935.—230 с.
142. Осипов В. П. Руководство по психиатрии.— Л.: Госмедиздат, 1931.—594 с.
143. Очнев В. К. Об особенностях клиники реактивных состояний у тормозимых психопатических личностей.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1968, 68, № 7, с. 1038—1042.
144. Павлов И. П. Полное собрание трудов: В 5-ти т.— М.; Л.: Госиздат, 1949.— Т. 3.
145. Паничева Е. В. Эпидемиология маниакально-депрессивного психоза.— В кн.: Депрессии: Вопр. клиники, психопатологии, терапии. Москва; Базель, 1970, с. 101—107.
146. Паничева Е. В. Сравнительная клинко-эпидемиологическая характеристика аффективных психозов и периодической шизофрении.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1975, 75, № 4, с. 550—558.
147. Пападопулос Т. Ф. Острые эндогенные психозы.— М.: Медицина, 1983.—417 с.
148. Пападопулос Т. Ф., Шахматова-Павлова И. В. Маниакально-депрессивный психоз.— В кн.: Руководство по психиатрии / Под ред. А. В. Снежневского. М., 1983, т. 1, с. 417—456.
149. Полищук И. А., Булахова Л. А. Клиническая генетика в психиатрии.— Киев: Здоров'я, 1981.—199 с.



150. Попов Е. А. Некоторые клинические данные о взаимоотношении фаз в картине маниакально-депрессивного психоза.— Физиол. журн., 1956, 11, № 4, с. 31—37.

151. Поповиченко Н. В. Роль гипоталамической нейросекреторной системы в приспособительных реакциях организма.— Киев: Наук. думка, 1973.—127 с.

152. Портнов А. А., Федотов Д. Д. Психиатрия.— М.: Медицина, 1971.—471 с.

153. Протасевич Н. И. О ремиссиях при маниакально-депрессивном психозе.— В кн.: Материалы VI съезда невропатологов и психиатров УССР. Харьков, 1978, с. 349—350.

154. Протопопов В. П. Избранные труды.— Киев: Изд-во АН УССР, 1961.—366 с.

155. Протопопов В. П., Рушкевич Е. А. Исследование расстройств абстрактного мышления у психически больных и их физиологическая характеристика.— Киев: Госмедиздат УССР, 1956.—65 с.

156. Расин С. Д., Сологуб Н. М. Вміст літію в різних мозгових структурах і внутрішніх органах у собак при одноразовому та багаторазовому введенні в організм.— Физиол. журн. АН УРСР, 1977, 23, № 1, с. 63—70.

157. Ревенко А. Д. Депрессивные состояния, возникшие после гриппа у лиц возраста обратного развития.— В кн.: Депрессии позднего возраста. М., 1983, с. 107—111.

158. Райковский Я. Экспериментальная психология эмоций.— М.: Прогресс, 1979.—392 с.

159. Розен В. Б. Основы эндокринологии.— М.: Высш. шк., 1984.—336 с.

160. Русалова М. Н. Экспериментальное исследование эмоциональных реакций человека.— М.: Наука, 1979.—170 с.

161. Рушкевич Е. А. Расстройства сложных форм высшей нервной деятельности у психически больных.— Киев: Наук. думка, 1966.—178 с.

162. Рушкевич Е. А. Новий метод дослідження вищої нервової діяльності людини та деякі результати його застосування.— Физиол. журн. АН УРСР, 1974, 20, № 4, с. 435—439.

163. Савенко Ю. С. О структуре анксиозного синдрома.— В кн.: Вопросы клиники и современной терапии психических заболеваний. М., 1971, с. 227—238.

164. Святош А. М. Неврозы.— М.: Медицина, 1982.—367 с.

165. Северный А. А. Об одной разновидности промежуточных, или «смешанных» психозов.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1980, 80, № 9, с. 1348—1354.

166. Селье Г. На уровне целого организма.— М.: Наука, 1972.—122 с.

167. Селье Г. Стресс без дистресса.— М.: Прогресс, 1982.—124 с.

168. Серков Ф. Н. До фізіології гіпокампа.— Физиол. журн. АН УРСР, 1968, 14, № 6, с. 830—840.

169. Серков Ф. Н. Древняя и старая кора мозга высших позвоночных.— В кн.: Общая и частная физиология нервной системы. Л., 1969, с. 423—455.

170. Симонов П. В. Теория отражения и психофизиология эмоций.— М.: Наука, 1970.—141 с.

171. Симонов П. В. Эмоциональный мозг.— М.: Наука, 1981.—236 с.

172. Синицкий В. Н. Роль обратных связей в механизме судорожного припадка.— В кн.: Материалы науч. конф. физиологов, биохимиков и фармакологов. Красноярск, 1969, с. 131—136.

173. Синицкий В. Н. Нейрофизиологические механизмы возникновения и прекращения судорожного припадка: К механизму развития судорожной готовности: Дисс. д-ра мед. наук.— Киев, 1972.—520 с.

174. Синицкий В. Н. Судорожная готовность и механизмы эпилептических припадков.— Киев: Наук. думка, 1976.—180 с.

175. Синицкий В. Н. Центральные эффекты действия лития.— В кн.: Проблемы высшей нервной деятельности, патофизиологии, клиники и терапии психозов. Киев, 1980, т. 1, с. 35—39.

176. Синицкий В. Н. Центально-соматические регуляционные взаимоотношения при депрессивных состояниях.— В кн.: Проблемы ВНД, патофизиологии, клиники и терапии психозов. Киев, 1980, т. 1, с. 110—117.

177. Синицкий В. Н. Патогенетические механизмы депрессивных состояний.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1983, 83, № 4, с. 549—554.



178. Сеницкий В. Н. Особенности центрально-периферических отношений при депрессивных состояниях.— Физиол. журн., 1984, 30, № 4, с. 393—401.
179. Сеницкий В. Н., Запотоцкий Б. А., Ушеренко Л. С., Крыжановская Л. А. Патогенетические механизмы депрессивных состояний позднего возраста.— В кн.: Депрессии позднего возраста: Клиника, вопр. патогенеза, лечение. М., 1983, с. 118—127.
180. Сеницкий В. Н., Ушеренко Л. С. Корреляция между биоэлектрической активностью мозга, сосудисто-вегетативным тонусом и обменом биогенных аминов при депрессивных состояниях.— В кн.: Эмоции и висцеральные функции. Баку, 1974, с. 123—125.
181. Сеницкий В. М., Ушеренко Л. С. Зрушення біоелектричної активності, судинно-вегетативного тонусу та обміну біогенних амінів при циркулярній депресії.— Физиол. журн. АН УРСР, 1975, 21, № 6, с. 775—782.
182. Сеницкий В. Н., Ушеренко Л. С. К механизму центрального действия лития.— Физиол. журн. АН УССР, 1975, 21, № 4, с. 446—453.
183. Сеницкий В. Н., Ушеренко Л. С. Характеристика біоелектричної активності судинно-вегетативного тонусу й обміну біогенних амінів при психогенній депресії.— Физиол. журн. АН УРСР, 1976, 22, № 1, с. 47—55.
184. Сеницкий В. М., Ушеренко Л. С. Особливості змін біоелектричної активності головного мозку, судинного й вегетативного тонусу та обміну біогенних амінів при соматогенній депресії.— Там же, с. 457—464.
185. Сеницкий В. Н., Ушеренко Л. С. Влияние внутривенных инъекций хлористого лития на биоэлектрическую активность мозга и содержание биогенных аминов в крови крыс.— Физиол. журн., 1977, 23, № 5, с. 524—532.
186. Сеницкий В. Н., Ушеренко Л. С. Механизмы центрального действия лития.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1981, 81, № 4, с. 567—575.
187. Сеницкий В. Н., Ушеренко Л. С., Голова И. Д. Влияние хлористого лития на холинореактивные структуры головного мозга.— Физиол. журн., 1982, 28, № 2, с. 190—195.
188. Сеницкий В. Н., Ушеренко Л. С., Крыжановская Л. А. Порівняльна характеристика регуляторних співвідношень між церебральними, вегетативними і гуморальними процесами при депресіях у хворих в молодому і похилому віці.— Физиол. журн. АН УРСР, 1978, 24, № 1, с. 92—102.
189. Сеницкий В. Н., Ушеренко Л. С., Крыжановская Л. А. Методические рекомендации по применению клинко-лабораторных методов исследования в диагностике, лечении и профилактике депрессивных состояний.— Киев: Наук. думка, 1980.—24 с.
190. Сеницкий В. Н., Ушеренко Л. С., Крыжановская Л. А. Патогенетические механизмы инволюционной и атеросклеротической депрессий.— В кн.: Нервная система и старение. Киев, 1983, с. 142—145.
191. Сеницкий В. Н., Ушеренко Л. С., Крыжановская Л. А. и др. Роль возрастного фактора в патогенезе маниакально-депрессивного психоза.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1983, 83, № 9, с. 1351—1358.
192. Сеницкий В. Н., Ушеренко Л. С., Крыжановская Л. А. и др. Особенности церебрально-соматических и обменных сдвигов у больных позднего возраста с депрессивными состояниями.— Там же, 1984, 82, № 4, с. 551—559.
193. Ситникова А. М., Конради Л. И. Пробы на толерантность к глюкозе у женщин в зависимости от веса тела.— Терапевт. арх., 1966, № 5, с. 107—112.
194. Случевский И. Ф. Психиатрия.— Л.: Медгиз, 1957.—442 с.
195. Сметанников П. Г. Высшая нервная деятельность при депрессивных синдромах.— Л.: Наука, 1967.—187 с.
196. Сметанников П. Г. Вопросы патогенеза соматогенных и инфекционных психозов.— В кн.: Вопросы инфекционных и соматогенных психозов. Л., 1970, с. 139—149.
197. Смирнов В. М., Трохачев А. И. О психологии, психопатологии и физиологии эмоций.— В кн.: Дерябин В. С. Чувства, влечения, эмоции. Л., 1974, с. 8—52.
198. Смулевич А. Б., Воробьев В. Ю., Завидовская Г. И. и др. Некоторые закономерности психофармакологической терапии депрессивных состояний различной степени тяжести.— В кн.: Лечение депрессивных состояний лудомилом: Материалы симпозиума. М., 1973, с. 25—33.
199. Смулевич А. Б. Психогенные заболевания.— В кн.: Руководство по психиатрии. М., 1983, т. 2, с. 342—386.



200. Снежневский А. В. Симптоматология и нозология.— В кн.: Шизофрения. М., 1965, с. 5—27.
201. Снежневский А. В. Общая психопатология: (Курс лекций).— Валдай: Ин-т психиатрии АМН СССР; Новгород: О-во невропатологов и психиатров, 1970.—79 с.
202. Снежневский А. В. Клиническая психопатология.— В кн.: Руководство по психиатрии. М., 1983, т. 1, с. 5—97.
203. Соколов Е. И., Белова Е. В. Эмоции и патология сердца.— М.: Наука, 1983.—302 с.
204. Сологуб Н. М. Влияние лития на моторные навыки и двигательную реакцию на относительный признак величины фигур у собак.— Физиол. журн., 1975, 21, № 6, с. 744—748.
205. Сологуб Н. М., Синицкий В. М. Вплив стимуляції утворень лімбіко-ретікулярного комплексу на моторний навик у собак.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1974, 20, № 5, с. 662—672.
206. Спрингер С., Дейч Г. Левый мозг, правый мозг (асимметрия мозга).— М.: Мир, 1983.—256 с.
207. Стоянов С. Т. Онейроидный синдром в течении периодической шизофрении.— София: Медицина и физкультура, 1968.—243 с.
208. Суворова В. В. Психофизиология стресса.— М.: Педагогика, 1975.—208 с.
209. Судаков К. В. Системные механизмы эмоционального стресса.— М.: Медицина, 1981.—230 с.
210. Сухаревский Л. М. Клиника мимических расстройств.— М.: Медицина, 1966.—356 с.
211. Твердохлеб В. П. Межприступные периоды при шизоаффективном психозе.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1979, 79, № 1, с. 65—71.
212. Тиганов А. С. Симптоматические психозы.— В кн.: Руководство по психиатрии / Под ред. А. В. Снежневского. М., 1983, т. 2, с. 228—250.
213. Угарова О. П. Изменения содержания моноаминов и 11-оксикортикостероидов в крови крыс при стрессовых воздействиях.— Физиол. журн., 1985, 31, № 2, с. 224—227.
214. Ушеренко Л. С. Экскреция катехоламинов в динамике маниакально-депрессивного психоза (МДП) и при лечении психотропными средствами: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Киев, 1971.—25 с.
215. Ушеренко Л. С. Вплив антидепресантів на обмін катехоламінів у депресивних хворих.— Фізіол. журн., 1973, 59, № 2, с. 205—210.
216. Ушеренко Л. С. Влияние бемегида на центрально-соматические процессы у больных циркулярной и пресенильной депрессиями.— В кн.: Проблемы высшей нервной деятельности, патофизиологии, клиники и терапии психозов. Киев, 1980, т. 1, с. 150—154.
217. Ушеренко Л. С., Синицкий В. Н. Влияние углекислого лития на биоэлектрическую активность мозга, сосудисто-вегетативный тонус и обмен биогенных аминов у здоровых людей.— Физиол. журн., 1979, 25, № 2, с. 147—154.
218. Ушеренко Л. С., Синицкий В. Н. Влияние углекислого лития на биоэлектрическую активность мозга, сосудисто-вегетативный тонус и обмен биогенных аминов у депрессивных больных.— Там же, с. 154—165.
219. Ушеренко Л. С., Синицкий В. Н., Запоточный Б. А. Влияние антидепресантов на церебрально-соматические процессы у больных с депрессивными состояниями.— Там же, 1980, 26, № 4, с. 512—523.
220. Фелинская Н. И. Реактивные состояния в судебно-психиатрической клинике.— М.: Медицина, 1968.—292 с.
221. Фролькис В. В. Регулирование, приспособление и старение.— Л.: Наука, 1970.—432 с.
222. Фролькис В. В. Старение и биологические возможности организма.— М.: Наука, 1975.—272 с.
223. Фролькис В. В. Старение: Нейрогуморальные механизмы.— Киев: Наук. думка, 1981.—320 с.
224. Фролькис В. В., Безруков В. В. Старение центральной нервной системы.— Физиология человека, 1978, 4, № 4, с. 596—619.



225. Фролькис В. В., Богацкая Л. Н., Сеницкий В. Н. Инсулин и особенности реакций на его действие животных разного возраста.— В кн.: Лекарственная терапия в пожилом и старческом возрасте. Киев, 1968, с. 199—202.
226. Фролькис В. В., Сеницкий В. Н. Процессы саморегуляции в механизме судорожного припадка.— В кн.: Вопросы эпилепсии. Киев, 1969, т. 1, с. 117—124.
227. Фрумкин Я. П. Краткая дифференциальная диагностика некоторых психических заболеваний.— Киев : Госмедиздат УССР, 1950.—197 с.
228. Фрумкин Я. П., Воронков Г. Л. Учебный атлас психиатрии.— Киев : Госмедиздат УССР, 1962.—380 с.
229. Фрумкин Я. П., Лившиц С. М. Следовые влияния в психопатологии.— Киев : Здоров'я, 1979.—112 с.
230. Хананашвили М. М. Роль лимбической системы мозга в организации и регуляции эмоций.— В кн.: Экспериментальная психофизиология эмоций. Л., 1972, с. 63—77.
231. Харрис Г. Основы биохимической генетики / Под ред. И. Б. Збарского.— М. : Наука, 1973.—276 с.
232. Фресс П. Эмоции.— В кн.: Фресс П., Пиаже Ж. Экспериментальная психология : В 5-ти т. М., 1975, т. 5, с. 111—196.
233. Хомская Е. Л. Мозг и активация.— М. : Изд-во Моск. ун-та, 1972.—382 с.
234. Хвиливицкий Т. Я. Учение о маниакально-депрессивном психозе : Клиника и лечение его атипических форм.— Сб. тр. Ленингр. о-ва невропатологов и психиатров, 1957, т. 2, с. 41—57.
235. Хвиливицкий Т. Я. Формы депрессивных состояний, их психопатологическая динамика и особенности лечения.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1972, 72, № 4, с. 559—568.
236. Хвиливицкий Т. Я. Объяснительная психиатрия В. П. Протопопова и патогенетическая структура синдромов в свете современной фармакотерапии психозов.— В кн.: Проблемы высшей нервной деятельности, патофизиологии, клиники и терапии психозов. Киев, 1980, т. 2, с. 94—96.
237. Целибеев Б. А. Психические нарушения при соматических заболеваниях.— М. : Медицина, 1972.—280 с.
238. Чистович А. С. О понимании шизофрении на основании изучения инфекционных психозов.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1953, 53, № 4, с. 74—85.
239. Чистович А. С. О некоторых сторонах изучения инфекционных психозов.— Там же, 1959, 59, № 1, с. 82—91.
240. Шаляпина В. Г. Мозговое вещество надпочечников.— В кн.: Физиология эндокринной системы. Л., 1979, с. 325—340.
241. Шаманина В. М. К типологии депрессий при эндокринных психозах.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1978, 78, № 3, с. 389—397.
242. Шапошников В. С. Диагностика и терапия расстройств психической деятельности при органических заболеваниях головного мозга в пожилом и старческом возрасте : Метод. рекомендации.— Киев : Наук. думка, 1980.—22 с.
243. Шахматов Н. Ф. Клинико-социологические исследования функциональных психозов позднего возраста : Их значение в плане основных проблем инволюционных психозов.— В кн.: Материалы Всесоюз. симпоз. по пробл. инволюц. психозов. М., 1980, с. 89—99.
244. Шахматова И. В. Конституционно-наследственные факторы и формы течения шизофрении : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1970.—27 с.
245. Шахматова-Павлова И. В., Гиндилис В. М., Рохлина М. Л., Козлова И. А. К вопросу о генотипической специфичности шизофренических психозов.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1980, 80, № 5, с. 719—726.
246. Шингаров Г. Х. Эмоции и чувства как форма отражения действительности.— М. : Наука, 1971.—196 с.
247. Шоу Д. А. Серотонин и депрессия.— В кн.: Нейро-трансмисмиттерные системы / Под ред. Н. Дж. Легга. М., 1982, с. 196—201.
248. Штенберг Э. Я. Геронтологическая психиатрия.— М. : Медицина, 1977.—215 с.
249. Штенберг Э. Я. Принципы клинического отграничения инволюционных психозов : К вопросу о клинических доказательствах их самостоятельности.— В кн.: Материалы Всесоюз. симпоз. по пробл. инволюц. психозов. М., 1980, с. 11—27.



250. Щербина Е. А. Психические заболевания пожилого возраста.— Киев: Здоров'я, 1981.—130 с.
251. Эфроимсон В. П., Блюмина М. Г. Генетика аффективных психозов.— В кн.: Генетика олигофрений, психозов, эпилепсии. М., 1978, с. 283—296.
252. Ядгаров И. С. Электрополиграфическое изучение ночного сна у мужчин и женщин.— М., 1983.—3 с.— Рукопись деп. во ВНИИМИ МЗ СССР, № 6439-83.
253. Якубик А. Истерия: Методология, теория, психопатология: Пер. с пол.— М.: Медицина, 1982.—342 с.
254. Andreasen N. C., Winokur G. Newer experimental methods for classifying depression.— Arch. gen. Psychiat., 1979, 36, N 4, p. 447—452.
255. Andreasen N. C. Negative symptoms in schizophrenia: Definition and reliability.— Ibid., 1982, 39, N 7, p. 784—788.
256. Angst J. Verlauf unipolar depressiver bipolar manisch-depressiver und schizo-affectiver Erkranken und Psychosen Ergebnisse einer prospektiven Studie.— Fortschr. Neurol. und Psychiat., 1980, 48, N 1, S. 3—30.
257. Bard P. On emotional expression after decortication with some remarks on certain theoretical views.— Psychol. Rev., 1934, 41, N 4, p. 309—321.
258. Baron M. Genetic models of sex effect in unipolar affective illness.— Acta psychiat. scand., 1981, 64, N 1, p. 85—91.
259. Bech P., Sharipo R. W., Sihm F. et al. Personality in unipolar and bipolar manic melancholic patients.— Ibid., 1980, 62, N 3, p. 245—257.
260. Bleuler M. Endokronologische Psychiatrie.— Stuttgart: Fischer, 1954.— 375 S.
261. Bloch R. Zur Stellung der Monoaminen in der speziellen Psychiatrie.— Nervenarzt, 1969, 40, N 1, S. 27—32.
262. Bovard E. A concept of hypothalamic functioning.— Perspect. Biol. and Med., 1961, 5, N 1, p. 1—17.
263. Bovard E. The balance between negative and positive brain systems activity.— Ibid., 1962, 5, N 2, p. 116—127.
264. Branchey L., Weinberg U., Branchey M., Linkowski P. Mendlewicz Smultaneous study of 24-hour patterns of melatonin and cortisol secretion in depressed patients.— Neuropsychobiology, 1982, 8, N 5, p. 225—233.
265. Breulet M. Les syndromes depressifs: Comment distinguer la depression nevetigue de la depression psychotique? — Rev. med (Liege), 1972, 27, p. 300—303.
266. Brown G. M., Grof E., Grof P. Neuroendocrinology of depression: A discussion.— Psychopharmacol. Bull., 1981, 17, N 1, p. 10—12.
267. Burchard J. M. The importance of the schizo-affective psychoses within the psychopathological and nosological systemics.— Psychiat. Clin., 1983, 16, N 2/4, p. 109—125.
268. Bucher K. D. The transmission of manic-depressive illness. 1. Theory, description of the model and summary of results.— J. Psychiat. Res., 1981, 16, N 1, p. 53—63.
269. Cannon W. B. Organization for physiological homeostasis.— Physiol. Rev., 1929, 9, p. 399—431.
270. Cannon W. B. Some general features of endocrine influence on metabolism. — Amer. J. Med. Sci., 1926, 172, N 1, p. 1—20.
271. Cannon W. B. The James—Lange theory of emotions: A critical examination and an alternative theory.— Amer. J. Psychol., 1927, 39, N 2, p. 106—119.
272. Cannon W., de la Paz D. Emotional stimulation of adrenal secretion.— Amer. J. Physiol., 1911, 28, N 1, p. 64—70.
273. Carroll B. J. The dexamethasone suppression test for melancholia.— Brit. J. Psychiat., 1982, 140, march, p. 292—304.
274. Charney D. S., Nelson J. C., Quinian D. M. Personality traits and disorder in depression.— Amer. J. Psychiat., 1981, 138, N 12, p. 1601—1604.
275. Cohen E., Huntei L. Severity of Depression Differentiated by a Color Selection Test.— Ibid., 1978, 135, N 5, p. 611—612.
276. Cohn C. K., Dunner D. L., Axelrod J. Reduced catechol-O-methyltransferase activity in red blood cells of woman with primary affective disorder.— Science, 1970, 170, N 3964, p. 1323—1324.
277. Colonna L., Petit M., Lepine J. et al. Etats depressifs: Symptomes cliniques et hypotheses monoaminergiques.— Encephale, 1978, 4, N 1, p. 5—18.



278. *Coper H., Fahndrich E., Gebert A.* Depression and monoamine oxidase.—*Progr. Neuro psychopharmacol.*, 1979, 3, p. 441—463.
279. *Coppan A.* Indolamines and affective disorders.—*J. Psychiat. Res.*, 1972, 9, p. 163—171.
280. *Dalery J., Henry E., Villard R. de, Aimard G.* Biologie et depressions.—*Lyon. med.*, 1982, 248, N 19, p. 333—340.
281. *Dresse A.* Study of the 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid in the urine.—*Pharm. belg.*, 1961, 16, N 5/6, p. 217—224.
282. *Ellman E. L., Courtney K. D., Andres V. J.* A new and rapid colorimetric determination of acetylcholine sterase activity.—*Biochem. Pharmacol.*, 1961, 7, N 1, p. 88—95.
283. *Ernst J.* Aspects de la depression.—*Encephale*, 1981, 7, N 4, p. 339—341.
284. *Feldberg M., Sacirbey N., Blackmon W. D., McGowan J. C.* Manic-depressive illness in three generations of the family: A case study.—*Psychiat. clin. (Basel)*, 1979, 12, N 1, p. 1—8.
285. *Fieve R. R.* Moodswing. The Third Revolution in Psychiatry.—New York: Acad. press, 1975.—286 p.
286. *Gershon E. S.* Genetic Studies of Manic-depressive Illness.—*Pharmakopsychiatric*, 1980, 13, N 2, p. 55—61.
287. *Gershon E. S., Hamovit J., Guroff J. J. et al.* A family study of schizo-affective, bipolar I, bipolar II, unipolar and normal control probands.—*Arch. gen. Psychiat.*, 1982, 39, N 10, p. 1157—1167.
288. *Gershon E. S., Mark A., Cohen N. et al.* Transmitted factors in the morbid risk of affective disorders: a controlled study.—*J. Psychiat. Res.*, 1975, 12, N 4, p. 283—299.
289. *Gershon E. S., Mendlewicz J., Gastpar M. et al.* A collaborative study of genetic linkage of bipolar manic-depressive illness and red-green color-blindness.—*Acta psychiat. scand.*, 1980, 61, N 4, p. 319—338.
290. *Gey K. F., Burkard W. V., Pletscher A.* Variation of the norepinephrine metabolism of the rat heart with age.—*Gerontologia*, 1965, 11, N 1, p. 1—11.
291. *Glowinski J., Axelrod J.* Inhibition of uptake of tritiated noradrenaline in intact brain by imipramine and related compounds.—*Nature*, 1964, 204, p. 1318—1319.
292. *Goetzel U., Green R., Whybrow P., Jackson R.* Linkage Revisited: A further family study of manic-depressive illness.—*Arch. gen. Psychiat.*, 1974, 31, N 5, p. 665—672.
293. *Gruter W.* Schlafstorungen und ihre Pathogenese.—*Dt. med. Wschr.*, 1962, 87, N 43, p. 2178—2187.
294. *Haenel T., Kielholz P.* Masked depression and the suicidal tendency.—*Hexagon-Roche*, 1982, 10, N 5, p. 2—7.
295. *Hallstram T., Samuelsson S., Balldin J. et al.* Abnormal-dexamethasone suppression test in normal females.—*Brit. J. Psychiat.*, 1983, 142, N 5, p. 489—497.
296. *Head H.* Studies in neurology.—London: Gern, 1920.—198 p.
297. *Heath R. G.* Brain function and behavior. 1. Emotion and sensory phenomena in psychotic patients and in experimental animals.—*J. Nerv. Ment. Dis.*, 1975, 160, N 3, p. 159—175.
298. *Helson J. C., Charney D. S., Quinlan D. M.* Characteristics of autonomous depression.—*Ibid.*, 1980, 168, N 11, p. 637—643.
299. *Hess W. R.* The Functional Organisation of the Diencephalon.—New York: Grune and Stratton, 1957.—236 p.
300. *Jakimow-Venulet B.* Hereditary factors in the pathogenesis of affective illnesses.—*Brit. J. Psychiat.*, 1981, 132, Novemb., p. 450—456.
301. *James W.* What is emotion? —*Mind*, 1884, 9, N 33, p. 188—197.
302. *Janowsky D. S., El-Houef M. K., Davis J. M., Sekerke H. I.* A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression.—*Lancet*, 1972, 1, p. 632—639.
303. *Jaspers K.* Allgemeine Psychopathologie.—Berlin: Vogel, 1923.—347 S.
304. *Johnson G. F. S., Leeman M. M.* Analysis of familial factors in bipolar affective illness.—*Arch. gen. Psychiat.*, 1977, 34, N 9, p. 1074—1083.
305. *Kaada B. R.* Cingulate, posterior orbital, anterior insular and temporal pole cortex.—In: *Handbook of physiology. Sect. 1. Neurophysiology* / Ed. J. R. Field et al. Baltimore: Williams and Wilkins, 1960, vol. 2, p. 1345—1357.



306. Kallmann F. J. The Genetics of mental illness.— In: American handbook of psychiatry. New York, 1959, vol. 1, p. 175—196.
307. Kielholz P. Diagnostic aspects in the treatment of depression.— In: Depressive illness: Diagnosis, assessment, treatment / Ed. P. Kielholz. Bern etc., 1962, p. 11—13.
308. Kielholz P. Psychische Krankheit und Stress.— Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 1977, 121, N 1, p. 9—19.
309. Kielholz P., Adams C. Le noyau depressif.— Rev. Med. (Paris), 1980, 21, N 2, p. 77—82.
310. Kirstein L., Smith H. Racing thoughts in primary depression.— J. Clin. Psychiat., 1980, 41, N 6, p. 199—201.
311. Kluver H., Bucy P. C. Psychic blindness and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys.— Amer. J. Physiol., 1937, 119, N 3, p. 352—367.
312. Knedler K. S., Tsuang M. T. Identical twins concordant for the progression of affective illness to schizophrenia.— Brit. J. Psychiat., 1982, 141, Dec., p. 563—566.
313. Kraepelin E. Psychiatrie: Klinische Psychiatrie.— Leipzig, 1913.— B. 2. 416 S.
314. Kraines S. H. Mental depressions and their treatment.— New York: Coll, 1957.—247 p.
315. Lacey J., Kagan J., Lacey B. The visceral level: Situational determinants and behavioural correlates of autonomic response patterns.— In: Expression of the emotions in man. New York: Int. Univ. press, 1963, p. 161—196.
316. Lange C. Les emotions.— Paris: Alcan, 1895.—190 p.
317. Lapin I. P., Oxenkrug T. F. Intensification of the serotonergic processes as a possible determination of the thymoleptic effect.— Lancet, 1969, 1, N 7587, p. 132—136.
318. Leckman J. F., Gershon E. S., McCinniss M. H. et al. New data do not suggest linkage between the Xg blood group and bipolar illness.— Arch. gen. Psychiat., 1979, 36, N 13, p. 1435—1441.
319. Lehman K. Zum Wirkungsmechanismus und zur Kinetik von Lithium.— Psychiat. Neurol. and Med. Psychol., 1975, 27, N 12, S. 705—719.
320. Leonhard R. Über monopolare und bipolare endogene Psychosen.— Nervenarzt, 1968, 39, S. 104—142.
321. Leonhard K. Is the concept of «shizo-affective psychoses» prognostically of Value? — Psychiat. Clin., 1983, 16, N 1/4, S. 178—185.
322. Lievenson P. M., Zeiss A. M., Zeiss R. A., Haller R. Endogeneity and reactivity in depression.— J. Ment. Nerv. Dis., 1977, 164, N 5, p. 327—332.
323. Lindsley D. The role of nonspecific reticulo-thalamo-cortical systems in emotion.— In: Physiological correlates of emotion. New York: London, 1970, p. 147—188.
324. MacLean P. D. The limbic system in relation to psychoses.— In: Physiological Correlates of Emotion / Ed. P. Black. New York, 1970, p. 127—134.
325. Maggi A., V'Prichard D. C., Enn S. J. Differential effects of antidepressant treatment on brain mono aminergic receptors.— Eur. J. Pharmacol., 1980, 61, N 2, p. 91—98.
326. Maj J. The mechanism of antidepressant drugs.— In: Congr. Polish Pharmacol. Soc. Posnan, 1980, p. 47.
327. Markoff R. A. The dexamethasone suppression test in depressive illness.— Nawail med. J., 1983, 42, N 6, p. 144—145.
328. Matusser P., Fell W. B. Personality attributes of depressive patients. Results of group comparisons.— Arch. gen. Psychiat., 1983, 40, N 7, p. 783—790.
329. Mattson B., Mjorndal T., Orelund L., Perris C. Catechol-O-methyl transferase and plasma monoamine oxidase in patients with affective disorders.— Acta psychiat. scand., 1974, 255, suppl., p. 187—192.
330. Mendlewicz J. The Contribution of Genetics to Biological Psychiatry.— Neuropsychobiology, 1976, 2, N 2/3, p. 65—73.
331. Mendlewicz J. Depressions et facteurs genetiques.— Rev. Med. (Paris), 1980, 21, N 3/4, p. 125—128.



332. Miyake H., Joschida H., Imaizumi P. Method of study of the dioxymandelic acid in the human urine.—Jap. J. Pharmacol., 1962, 12, N 2, p. 79—86.
333. Munro J. G., Hardiker T. M., Leonard D. P. The dexamethasone suppression test in residual schizophrenia with depression.—Amer. J. Psychiat., 1983, 141, N 2, p. 250—252.
334. Nasr S. J., Rodgers Ch., Pandey G., Altman E. G. ACTH and dexamethasone suppression test in depression.—Biol. Psychiatry, 1983, 18, N 9, p. 1069—1073.
335. Neural peptides and neuronal communications Vol. 22. Advance in biochemical psychopharmacology / Eds E. Costa, M. Trabucchi.—New York: Raven press, 1980.—651 p.
336. Niles L. P., Wong G., Mishra R. K., Brown G. M. Melatonin receptors in brain.—Eur. J. Pharmacol., 1979, 55, p. 219—220.
337. Papez J. W. A proposed mechanism of emotion.—Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago), 1973, 38, N 6, p. 725—737.
338. Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses.—Acta psychiat. scand., 1966, 42, N 194, p. 142—151.
339. Perris H., von Knorring L., Perris C. Genetic Vulnerability for depression and life events.—Neuropsychobiology, 1982, 8, N 5, p. 241—247.
340. Perris S., Strandman E. Genetic identification of a subgroup of depressed patients.—Psychiat. clin. (Basel), 1980, 13, N 1, p. 13—24.
341. Pisano J. Study of the summary excretion of the methanephrene and normethanephrene in the human urine.—Clin. Neurophysiol., 1960, 5, N 4, p. 406—414.
342. Plaum E. Kognitive Storungen endogen depressiver und manischer Patienten.—Nervenarzt, 1980, 51, N 11, p. 687—690.
343. Rabkin J. G., Quitkin F. M., Stewart J. W. et al. The dexamethasone suppression test with mildly to moderately depressed outpatients.—Amer. J. Psychiatry, 1983, 140, N 7, p. 926—927.
344. Sabelli H. C., Borison R. L., Diamond B. I. Phenylethylamine and brain function.—Biochem. Pharmacol., 1978, 27, N 13, p. 1707—1711.
345. Saß H., Koehler K. Diagnostische Kriterien für die Borderline Schizophrenie auf der Basis des SSDBS.—Arch. Psychiat. Nervenkr., 1982, 232, N 1, S. 53—62.
346. Schachter S. S. The interaction of cognitive and physiological determinants of emotional state.—In: Advances in experimental social psychology. New York, 1964, vol. 1, p. 19—27.
347. Schachter S., Singer T. E. Cognitive social and physiological determinants of emotional state.—Psychol. Rev., 1962, N 4, p. 379—397.
348. Schildkraut J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence.—Amer. J. Psychiatry, 1965, 122, p. 509—514.
349. Schildkraut J. J. Norepinephrine metabolites as biochemical criteria for classifying depressive disorders and predicting responses to treatment preliminary finding.—Ibid., 1973, 130, p. 595—698.
350. Schildkraut J. J., Orsular P. J., Schatzberg A. F. et al. Toward a Biochemical Classification of Depressive Disorders.—Arch. gen. Psychiatry, 1978, 35, N 12, p. 1427—1433.
351. Schildkraut J. J., Roffman M., Orsulak P. J. Effects of short- and long-term administration of tricyclic antidepressants and Lithium on norepinephrine turnover in brain.—Pharmakopsychiatrie, 1976, 9, N 4, p. 193—202.
352. Schlienger J. L., Kapfer M. T., Demangeat C. et al. Etude de la fonction thyroïdienne dans la psychose maniaco-dépressive.—Nouv. presse med., 1981, 10, N 6, p. 401—402.
353. Schneider K. Psychopathologie clinique.—3-me ed.—Paris: Louvain 1972.—376 p.
354. Shaw D. M., Riley G. I., Mickalakeas A. C. New direction to the amine hypothesis.—Lancet, 1977, 1, N 8024, p. 1259—1260.
355. Sherrington C. S. On the innervation of antagonistic muscles. Sixth note.—Proc. Roy. Soc. London, 1960, 66, N 1, p. 66—78.
356. Shopsin B., Mendlewicz J., Suslak L. et al. Genetics of affective disorders. 2 Morbidity Risk and Genetic transmission.—Neuropsychobiology, 1976, 2, N 1, p. 28—36.



357. Silberman E. K., Weigartner H., Stilman R. et al. Altered lateralization of cognitive processes in depressed woman—*Amer. J. Psychiat.*, 1983, 140, N 10, p. 1340—1344.

358. Smeraldi E., Negri F., Melica A. M. A Genetic study of affective disorders.—*Acta psychiat. scand.*, 1977, 56, N 5, p. 382—398.

359. Snyder S. H., Axelrod J., Zweig M. A sensitive and specific fluorescence assay for tissue serotonin.—*Biochem. Pharmacol.*, 1965, 14, N 11, p. 831—841.

360. Somer E. de, Heymans J. F. Methode pour conserver a l'état de survie la tate isolée des animaux mammifères.—*J. Physiol.*, 1912, 14, N 12, p. 1138—1142.

361. Sperry R. W., Gazzaniga M. S., Bogen V. E. Interhemispheric relationships; the neocortical commissures; syndromes of hemisphere disconnection.—In: *Handbook of clinical neurology*. New York, 1969, vol. 4, p. 273—291.

362. Spring B. J. Shift of attention in schizophrenics, siblings of schizophrenics, and depressed patients.—*J. A. Nerv. Ment. Dis.*, 1980, 168, N 3, p. 133—140.

363. Sternbach H., Gerner R. H., Gwirtsman H. E. The thyrotropin releasing hormone stimulation test: A review.—*J. Clin. Psychiat.*, 1982, 43, N 1, p. 4—6.

364. Strian F., Heger R., Klicpera C. The course of depression for different types of schizophrenia.—*Psychiat. clin.*, 1981, 14, N 4, p. 205—214.

365. Suslak L., Shopsin B., Sibley E. et al. Genetics of Affective disorders. 1. Familial incidence study of bipolar, unipolar and schizo-affective illnesses.—*Neuropsychobiology*, 1976, 2, N 1, p. 18—27.

366. Sweeney D. R., Maas J. W., Heninger G. R. State anxiety, physical activity and urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenetylene Glycol excretion.—*Arch. gen. psychiat.*, 1978, 35, N 12, p. 1418—1423.

367. Ташев Т. Г. Манио-депрессивни заболявания.—*София: Медицина и физкультура*, 1979.—231 с.

368. Teasdale J. D. Change in cognition during depression—psychopathological implications: Discussion paper.—*J. Roy. Soc. Med.*, 1983, 76, N 12, p. 1038—1044.

369. Terenius L. Pain, pleasure and endorphins.—*J. Psychosomat. Res.*, 1980, 24, N 5, p. 220.

370. *The Endorphins*. Vol. 18. Advances in biochemical psychopharmacology / Eds. E. Costa, M. Trabucchi.—New York: Raven press, 1978.—368 p.

371. Trzebiatowska-Trzecia O. Genetical analysis of unipolar and bipolar endogenous affective psychoses.—*Brit. J. Psychiat.*, 1977, 131, Nov., p. 478—485.

372. Tsuang M. T., Perkins K., Simpson J. C. Physical diseases in schizophrenia and affective disorder.—*J. Clin. Psychiat.*, 1983, 44, N 2, p. 42—46.

373. Tsuang M. I., Winokur G., Crowe R. R. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions.—*Brit. J. Psychiat.*, 1980, 137, Dec., p. 497—504.

374. Udenfriend S., Weissbach H., Syordsma A. Methods of study of the 3-methoxy-5-hydroxyindolic acid in the urine.—*Science*, 1956, 123, N 3138, p. 669—676.

375. Weingartner H., Cohen R. M., Murphy D. L. et al. Cognitive processes in depression.—*Arch. gen. Psychiat.*, 1981, 38, N 1, p. 42—47.

376. Welner A., Crougham J. L., Robins E. The Group of Schizoaffective and Related Psychoses: Critique, Record, Follow-up and Family Studies. 1. A Persistent Enigma.—*Ibid.*, 1974, 31, N 5, p. 628—631.

377. Whybrow P. C., Prange A. J. A hypothesis of thyroid-catecholamine-receptor interaction. Its relevance to affective illness.—*Ibid.*, 1981, 38, N 1, p. 106—113.

378. Winokur G. Genetic and clinical factors associated with course in depression.—In: *Pharmakopsychiatrie: Neuro-psychopharmakology*. Stuttgart, 1974, Jg. 7, H. 2, p. 122—126.

379. Zvolsky P., Dvorakova M., Grof P. Genealogic study of patients with admission diagnosis of functional psychosis.—*Arch. psychiat. nervenkr.*, 1982, 232, N 2, p. 157—166.

Предисл

Клиника

Клиниче  
Психопат  
ренциаль

Этиологи

Наследст  
Стресс и

Соматичес  
в период

Организм  
Расстройс  
Эндокринн  
Клиническ  
Особенност

Патогенети  
сивного п

Симпатоко  
Направлен  
морегуляци  
Высшая не  
Нарушения  
Значение п  
депрессии  
роль биори

Сравнительн  
процессов п



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
-----------------------	---

### ГЛАВА 1

Клиника депрессивных состояний и их диагностика . . . . .	5
Клиническая характеристика депрессий . . . . .	5
Психопатологические особенности депрессий разного генеза и их дифференциальная диагностика . . . . .	29

### ГЛАВА 2

Этиологические факторы депрессивных состояний . . . . .	58
Наследственная отягощенность . . . . .	58
Стресс и соматогении . . . . .	67

### ГЛАВА 3

Соматические нарушения у больных маниакально-депрессивным психозом в период ремиссии . . . . .	73
Организм как саморегулирующаяся система . . . . .	73
Расстройства обмена веществ у больных в период ремиссии . . . . .	75
Эндокринные нарушения . . . . .	84
Клинические изменения состояния больных . . . . .	89
Особенности процессов регуляции в период ремиссии . . . . .	92

### ГЛАВА 4

Патогенетические механизмы депрессивного приступа маниакально-депрессивного психоза . . . . .	102
Симпатикотонический синдром и нейрохимические механизмы мозга . . . . .	102
Направленность функциональных сдвигов на разных уровнях системы саморегуляции организма . . . . .	112
Высшая нервная деятельность и особенности межцентральных изменений . . . . .	119
Нарушения эндокринного гомеостаза . . . . .	135
Значение процессов адаптации в механизме нормотимических сдвигов при депрессии . . . . .	156
Роль биоритмических нарушений в патогенезе МДП . . . . .	160

### ГЛАВА 5

Сравнительная характеристика центрально-периферических регуляторных процессов при реактивной и соматогенной депрессиях . . . . .	164
--	-----



## ГЛАВА 6

Влияние возрастного фактора на клинику и патогенез депрессий . . . . .	173
Механизмы регуляции при старении . . . . .	173
Маниакально-депрессивный психоз в позднем возрасте . . . . .	175
Инволюционная депрессия . . . . .	187
Атеросклеротическая депрессия . . . . .	191

## ГЛАВА 7

Роль периферических висцеро-вегетативных и гуморальных сдвигов в механизмах отрицательных эмоциональных состояний . . . . .	194
---	-----

## ГЛАВА 8

Профилактика депрессивных состояний . . . . .	206
Система профилактических мероприятий при маниакально-депрессивном психозе . . . . .	206
Профилактика аффективных психозов солями лития . . . . .	210
Механизмы действия лития . . . . .	210
Методика применения солей лития . . . . .	224
Другие лечебно-профилактические мероприятия . . . . .	228

## ГЛАВА 9

Терапия депрессий . . . . .	230
Общая характеристика антидепрессантов . . . . .	230
Влияние антидепрессантов на гомеостатические сдвиги при депрессии . . . . .	233
Тактика лечебных назначений . . . . .	243
Заключение . . . . .	248
Условные сокращения . . . . .	255
Список литературы . . . . .	256

ВАЛЕНТИН НИКОЛАЕВИЧ СИНИЦКИЙ

## ДЕПРЕССИВНЫЕ СОСТОЯНИЯ

(ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,  
КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА)

Утверждено к печати ученым советом  
Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР

Редактор А. В. Кучеренко. Оформление художника В. Р. Евича.  
Художественный редактор Б. И. Прищепа. Технический редактор Б. М. Кричевская.  
Корректоры С. И. Кривец, Р. С. Коган, Т. Я. Чорная

ИБ 7562

Сдано в набор 06.03.86. Подп. в печ. 14.08.86. БФ 06475. Формат 60×90/16. Бум. тип. № 1.  
Лит. гарн. Выс. печ. Усл. печ. л. 17,0. Усл. кр.-отт. 17,0. Уч.-изд. л. 20,19. Тираж 9550 экз.  
Заказ 6-218. Цена 1 р. 60 к.

Издательство «Наукова думка». 252601 Киев 4, ул. Репина, 3.  
Киевская книжная типография научной книги. 252004 Киев 4, ул. Репина, 4.



ий  
173  
173  
175  
187  
191

игров в меха-  
194

депрессивном 206  
206  
210  
210  
224  
228

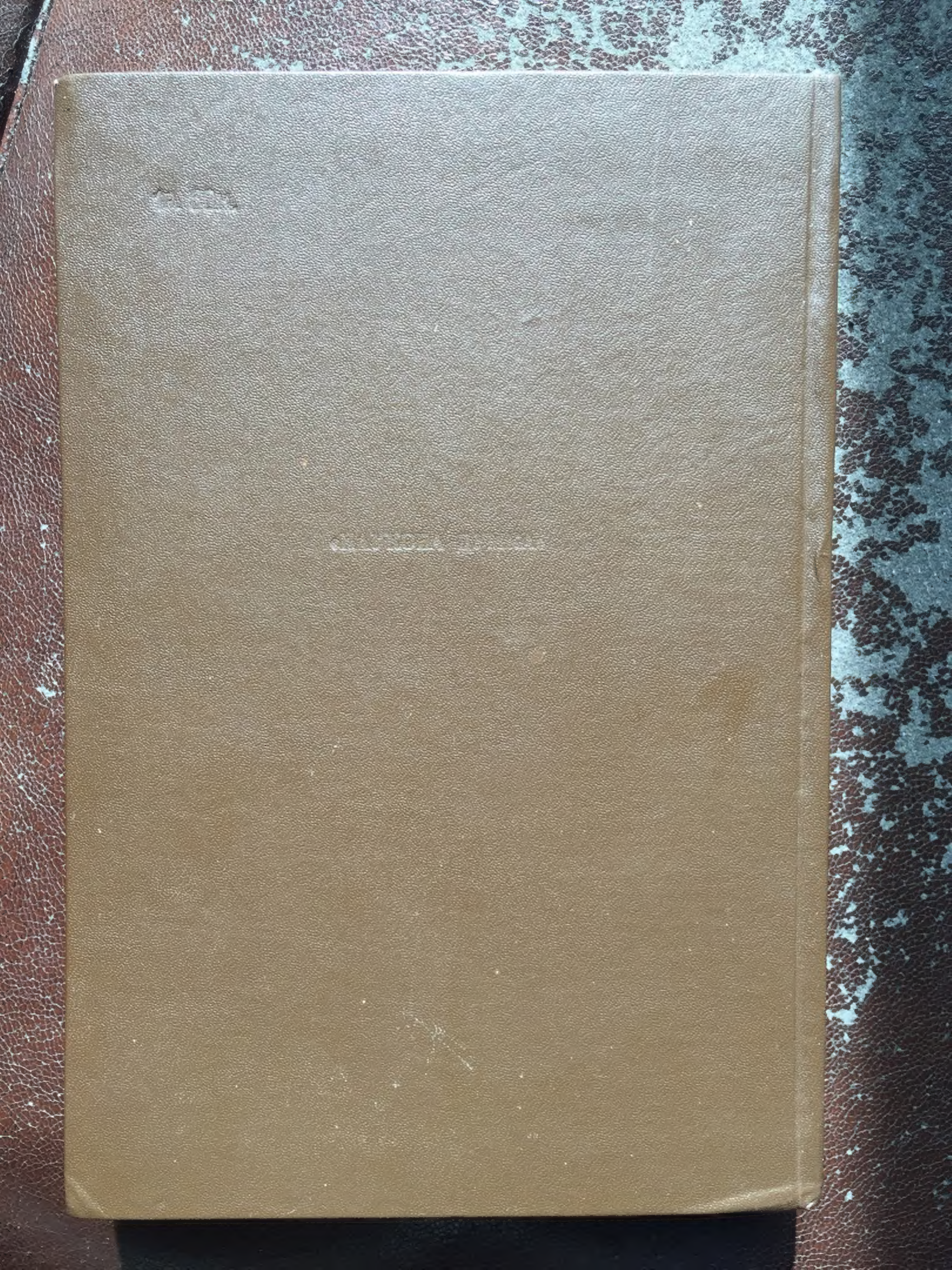
230  
230  
епрессии 233  
243  
248  
255  
256

ча.  
1. Кричевская.

6. Бум. тип. № 1.  
Тираж 9550 экз.

3.  
епица, 4.







**В.Н.СМЕРДИН**

**ДНЕВНИК  
ОХОТНИКА**